

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**COMPARACION DE UNA HEPARINA DE BAJO
PESO MOLECULAR (ENOXAPARINA) CON LA
ANTICOAGULACION ORAL (ACENOCUMAROL)
EN LA PROFILAXIS SECUNDARIA DE LA
TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA DEL
ANCIANO**

AUTOR: FERNANDO VEIGA FERNANDEZ

1996

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

Considero que el trabajo titulado "COMPARACION DE UNA HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR (ENOXAPARINA) CON LA ANTICOAGULACION ORAL (ACENOCUMAROL) EN LA PROFILAXIS SECUNDARIA DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA DEL ANCIANO" realizada por D. Fernando VEIGA FERNANDEZ reúne todos los requisitos en cuanto a fondo y forma para ser defendido como Tesis Doctoral.

V.º B.º
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis

Fdo.: _____
(fecha y firma)

D.N.I.:

Fdo.: J.M. RIBERA CASADO
(fecha y firma)

D.N.I.: 221060

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

PROFESOR D. RAFAEL ENRIQUEZ DE SALAMANCA LORENTE, CATEDRATICO Y DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

INFORMA: que una vez examinado el Trabajo presentado por D. FERNANDO VEIGA FERNANDEZ, titulado: "COMPARACION DE UNA HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR (ENOXAPARINA) CON LA ANTICOAGULACION ORAL (ACENOCUMAROL) EN LA PROFILAXIS SECUNDARIA DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA DEL ANCIANO", dirigido por el Prof. Dr. JOSE MANUEL RIBERA CASADO, este Departamento da su conformidad para que dicho trabajo sea leído y defendido en público con vistas a su aprobación como Tesis Doctoral.

Fecha reunión
Consejo Departamento

22-4-1996



El Director del Departamento

Fdo.: Prof. Dr. R. Enriquez de Salamanca

Fdo.: _____

(fecha y firma)
16-5-1996

AUTOR:

Fernando VEIGA FERNANDEZ

TITULO:

"COMPARACION DE UNA HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR (*ENOXAPARINA*) CON LA ANTICOAGULACION ORAL (*ACENOCUMAROL*) EN LA PROFILAXIS SECUNDARIA DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA DEL ANCIANO"

DIRECTOR DE LA TESIS:

Prof. Dr. José Manuel RIBERA CASADO

Profesor Titular de Patología General de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid

Jefe del Servicio de Geriátría del Hospital Universitario de San Carlos, Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

1996

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, expreso mi gratitud al Profesor Ribera Casado, director de esta Tesis, por su constante apoyo y entusiasmo, sin el cual este trabajo no se hubiera realizado, y sobre todo por haber sembrado en mí la inquietud por la investigación clínica.

A todo el personal del Servicio de Geriatría del Hospital Universitario de San Carlos por su colaboración.

Al Dr. Gallego y al Dr. Lezana del Servicio de Radiología Vascular del Hospital Universitario de San Carlos, por su participación imprescindible en este estudio.

A la Dra Escribá y a la Dra Maluenda de la Unidad de Coagulación del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de San Carlos, por su participación imprescindible en este estudio.

A la Dra López Rubio por su ayuda material y humana.

Al Dr. Bugidos Benavides por su constante apoyo, y por su asistencia en temas informáticos.

A mi esposa e hijos, a los cuales pertenecía gran parte del tiempo invertido en este trabajo.

A todo el personal del Servicio de Geriatría del Complejo Hospitalario Xeral-Calde de Lugo por su aliento constante.

Por último, a todos los que han sido mis maestros, y entre ellos en particular a mis padres.

por María

INDICE

	PAGINA
<i>1ª PARTE (INTRODUCCION)</i>	1
I .- OBJETO DEL ESTUDIO	2
<i>2ª PARTE- REVISION DEL PROBLEMA</i>	11
I .-TROMBOEMBOLISMO VENOSO: CONCEPTO	12
II .-LA COAGULACION SANGUINEA	14
1.- BASES MOLECULARES DE LA COAGULACION SANGUINEA	14
2.- ACTIVACION SECUENCIAL: "CASCADA" DE LA COAGULACION	15
3.- REGULACION DE LA COAGULACION SANGUINEA	18
4.- LA FIBRINOLISIS	21
III .-PATOGENIA DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO	23
1.- FACTORES FAVORECEDORES	25
a).-Activación de la coagulación sanguínea "in vivo"	25
b).- Estasis venoso	25
c).- Lesiones de la pared vascular	27

2.- FACTORES PROTECTORES	28
a).-Mecanismos protectores del endotelio vascular	28
b).-Inhibidores de la coagulación sanguínea	28
c).-Sistema fibrinolítico	29
3.- FACTORES DE RIESGO CLINICOS EN EL ANCIANO	30
IV .-EPIDEMIOLOGIA DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO	34
V.- HISTORIA NATURAL DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO	36
VI.- DIAGNOSTICO DE LA TROMBOSIS VENOSA	40
1.- DIAGNOSTICO CLINICO	40
2.- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL CLINICO	45
3.- DIAGNOSTICO OBJETIVO	49
3.1.- TECNICAS DIAGNOSTICAS INVASIVAS	49
Flebografía radiológica ascendente	49
3.2.- TECNICAS DIAGNOSTICAS NO INVASIVAS	57
Fibrinógeno radiactivo	57
Pletismografía de impedancia	57
Ultrasonografía doppler	59
Ultrasonografía modo B en tiempo real	60
Tomografía axial computerizada	63

Resonancia nuclear magnética	63
Métodos biológicos	63
3.3.- TIPOS DE PACIENTES: ALGORITMOS PARA EL DIAGNOSTICO	64
I.- Pacientes con síntomas de un primer episodio de trombosis venosa	64
II.- Pacientes con síntomas de recurrencia de una trombosis venosa	65
III.- Pacientes de alto riesgo asintomáticos	67
VII .- DIAGNOSTICO DE LA EMBOLIA DE PULMON	69
VIII .- TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA	80
1.- TRATAMIENTO EN FASE AGUDA O INICIAL	80
2.- TRATAMIENTO A LARGO PLAZO O PROFILAXIS SECUNDARIA	84
3.- OTRAS MODALIDADES TERAPEUTICAS	87
3.1.- TRATAMIENTO TROMBOLITICO	87
3.2.- TRATAMIENTO QUIRURGICO	88
3.3.- ACTUACION SOBRE LA VENA CAVA INFERIOR	89
IX .- HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR	90
1.- PROPIEDADES BIOFISICAS Y EFECTO ANTICOAGULANTE DE LAS HEPARINAS	90
2.- FARMACOCINETICA DE LAS HEPARINAS	96
3.- EFECTOS ANTITROMBOTICOS Y HEMORRAGICOS DE LAS HEPARINAS DE	

BAJO PESO MOLECULAR	98
4.- POTENCIAL CLINICO DE LAS HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR: ESTUDIOS CLINICOS	100
4.1.- PROFILAXIS DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO	101
4.1.1: Eficacia y seguridad de las HBPM en la tromboprofilaxis de pacientes sometidos a cirugía ortopédica:	106
4.1.1.a .- Reemplazamiento total de la cadera	106
4.1.1.b .- Reemplazamiento total de la rodilla	108
4.1.1.c .- Fractura de cadera	109
4.1.2: Eficacia y seguridad de las HBPM en la tromboprofilaxis de pacientes sin patología ortopédica:	111
4.1.2.a .- Cirugía general y pélvica	111
4.1.2.b .- Medicina interna	112
4.1.2.c .- Patología neurológica	113
4.2.- TRATAMIENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO	114
5.- OTROS EFECTOS SECUNDARIOS DE LAS HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR	116
6.- ENOXAPARINA (PK 10169)	117
3ª PARTE (APORTACION PERSONAL)	120
I.- MATERIAL Y METODOS	120
1.- PACIENTES	121

2.- METODO DE DIAGNOSTICO	122
3.- METODOS: PROTOCOLOS DE ESTUDIO	123
• PROTOCOLO DE INTRODUCCION EN EL ESTUDIO	123
• PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO	129
4.- REGIMENES TERAPEUTICOS	133
5.- CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO	135
6.- VALORACION DE LOS PRINCIPALES SUCEOS	136
7.- INTERPRETACION DE LAS PRUEBAS DIAGNOSTICAS	137
8.- ANALISIS ESTADISTICO	138
 II.- RESULTADOS	 140
1.- CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES	140
2.- RECURRENCIAS DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO	148
3.- COMPLICACIONES HEMORRAGICAS	153
4.- OTRAS COMPLICACIONES	156
5.- FALLECIMIENTOS	157
 III.- DISCUSION	 160
 IV.- CONCLUSIONES	 171
 4ª PARTE (BIBLIOGRAFIA)	 172

1ª PARTE

INTRODUCCION

I.- OBJETO DEL ESTUDIO

El tratamiento de la trombosis venosa profunda consiste en la administración de heparina por vía parenteral durante los primeros días (tratamiento agudo), manteniendo posteriormente la anticoagulación oral durante al menos tres meses (profilaxis secundaria).

La profilaxis secundaria con anticoagulantes orales es necesaria en los pacientes con trombosis venosa profunda proximal, con trombosis venosa distal sintomática, y en aquellos que sufren una complicación embólica. La incidencia de recurrencias durante los siguientes tres meses sin dicha profilaxis es del 25% , pero menor del 4% cuando se mantiene el paciente adecuadamente anticoagulado durante ese periodo.^{1,2} A los tres años la frecuencia de recurrencias sin profilaxis secundaria puede llegar a ser del 46%.³ Los antagonistas de la vitamina K por vía oral son el tratamiento convencional, y el de elección, para la gran mayoría de los pacientes.^{4,5,6,7,8,9} La anticoagulación oral requiere controles de laboratorio frecuentes, y entraña un riesgo importante de complicaciones hemorrágicas. Los principales determinantes de hemorragia son: la intensidad del tratamiento anticoagulante, la indicación de la anticoagulación, la edad, los antecedentes de hemorragias previas, y la presencia de otras enfermedades asociadas.^{10,11,12}

Respecto a la intensidad del tratamiento anticoagulante en el tromboembolismo venoso, en la actualidad sabemos que el régimen de moderada intensidad de anticoagulación (INR de 2.0 a 3.0) es tan efectivo y mucho más seguro que el régimen intenso de anticoagulación (INR de 3.0 a 4.5).¹³

Hay discrepancia respecto de si la edad en sí supone un mayor riesgo hemorrágico en el paciente sometido a anticoagulación oral. Toohey¹⁴ ha sido el primero en sugerir una mayor respuesta anticoagulante en el anciano, al observar que este grupo de población precisaba dosis inferiores de fenilindanediona para obtener un determinado nivel de anticoagulación. En muchos estudios se ha observado que la frecuencia de hemorragias durante la anticoagulación oral es mayor en los ancianos,^{15,16,17,18} relación que no se ha observado en otros estudios.^{19,20,21,22} Aparte de que la edad avanzada sea un factor de

riesgo independiente, en el anciano están presentes otros factores que aumentan el riesgo de hemorragias; así, sufren pluripatología en la que se incluyen enfermedades crónicas que suponen riesgo de sangrado tales como la insuficiencia renal crónica, la enfermedad cerebrovascular, el infarto agudo de miocardio, la fibrilación auricular, la anemia severa y la historia de hemorragias digestivas; todas ellas identificadas como factores de riesgo independientes en el estudio de Landefeld.¹⁷ Gurwitz y col.²³ observaron que la actividad de protrombina, una vez ajustada para la dosis, disminuye significativamente en los ancianos. Esta mayor respuesta anticoagulante a la warfarina en los ancianos persiste después de controlar otras variables clínicas y demográficas en un análisis multivariable; concluyendo que la respuesta anticoagulante a la warfarina aumenta según se envejece, lo que hace necesario un estrecho control del tratamiento en los ancianos. La dieta, un factor que influye en la respuesta anticoagulante,^{24,25} sufre frecuentes alteraciones en los ancianos, tanto desde el punto de vista de las dietas inapropiadas y de la utilización de suplementos nutricionales, hasta la propia desnutrición. La hipoalbuminemia influye en el volumen de distribución y en la vida media de los anticoagulantes orales. Los ancianos con enfermedades crónicas, neoplásicas y malnutridos tienen niveles bajos de albúmina,²⁶ siendo además estos pacientes de particular riesgo para sufrir tromboembolismo venoso. Hayes y col.²⁷ han observado una menor capacidad de la albúmina para unirse a la warfarina en ancianos institucionalizados.

Otros factores que hacen problemática la anticoagulación oral en el anciano son: a) el mal seguimiento del régimen terapéutico, factor que es para algunos autores la principal causa de hipoanticoagulación y sobre todo de hiperanticoagulación en pacientes de cualquier edad, pero de peculiar importancia en ancianos con deterioro cognitivo leve-moderado;²⁸ b) la polifarmacia, que da lugar a múltiples interacciones medicamentosas²⁴; c) el deterioro funcional y la inmovilidad, que dificulta la realización ambulatoria de los controles de coagulación, y d) las caídas, un factor de riesgo de sangrado muy peculiar en ancianos anticoagulados.²⁹

Con todos estos datos, las más exhaustivas revisiones del tema en los últimos años consideran la edad avanzada como un factor de riesgo para sufrir hemorragias durante la anticoagulación oral,^{7,8,10,5,6,30} lo que es bien diferente a considerar la edad como una contraindicación, ya sea

absoluta o relativa, para la anticoagulación oral a largo plazo; sin embargo, los médicos continúan siendo reacios a tratar los ancianos con anticoagulantes orales,³¹ optando a veces por métodos alternativos de dudosa eficacia clínica.³² El estudio de Hull y col.⁹ que analiza la relación coste-eficacia del tratamiento anticoagulante oral en la profilaxis secundaria de la trombosis venosa, concluye que principalmente en el anciano, el no utilizar un método adecuado de profilaxis secundaria le expone a un riesgo innecesario de recurrencias y aumenta el gasto económico. La anticoagulación oral tampoco parece influir negativamente en la calidad de vida según la percibe el paciente, a menos que haya sufrido una hemorragia relacionada con la anticoagulación.³³

Por los problemas citados se han investigado otras modalidades de profilaxis secundaria o tratamiento a largo plazo en la trombosis venosa profunda. En 1979, Hull y col.¹ han comparado la eficacia y seguridad de un régimen intenso de anticoagulación oral (INR de 3.0 a 4.5) con otro de administración subcutánea de heparina no fraccionada (HNF) en dosis bajas y fijas (5.000 UI / 12 h.), para la profilaxis secundaria de la trombosis venosa profunda. Concluyeron que la HNF en dosis bajas fijas es una modalidad inaceptable de profilaxis secundaria en pacientes con trombosis venosa proximal, ya que la frecuencia de recurrencias alcanza el 47% de los pacientes. Por el contrario, en el grupo de anticoagulación oral no se observaron recurrencias, sin embargo, la frecuencia de hemorragias con la anticoagulación oral fue del 20%, la mitad de las cuales han sido calificadas como mayores.

A principios de 1982 el mismo grupo ha publicado los resultados de un nuevo estudio³⁴ en el que habían comparado la eficacia y seguridad de la HNF, en dosis ajustadas para mantener el tiempo parcial de tromboplastina activada entre 1.5 y 2 veces el valor control, con un régimen intenso de anticoagulación oral (INR de 3.0 a 4.5). Observaron recurrencias en el 1.9% de los pacientes tratados con anticoagulación oral y en el 3.8% de los tratados con HNF subcutánea en dosis ajustadas. En el grupo de anticoagulación oral se observaron complicaciones hemorrágicas en el 17% de los pacientes, y en solo el 1.8% de los tratados con HNF en dosis ajustadas. Concluyeron que la HNF subcutánea en dosis ajustadas es un método de profilaxis secundaria tan eficaz como la anticoagulación oral y casi exenta de complicaciones hemorrágicas.

A finales de 1982 se publican datos de otro estudio en el cual se había determinado si una pauta de anticoagulación oral menos intensa era efectiva en la prevención de las recurrencias, pero con un menor riesgo de hemorragias.¹³ De los pacientes tratados con pauta de moderada intensidad (INR de 2.0 a 2.5) la incidencia de hemorragias ha sido del 4%, mientras que en los tratados con el régimen intenso de anticoagulación (INR de 2.5 a 4.5) la incidencia de hemorragias ha estado en el orden del 22%. Ambas pautas han sido igual de efectivas, con una incidencia de recurrencias de aproximadamente el 2%.

A la vista de lo expuesto, la HNF subcutánea en dosis ajustadas para mantener el tiempo parcial de tromboplastina activada entre 1.5 y 2 veces el valor control, es la única alternativa al régimen de moderada intensidad de anticoagulación oral para la profilaxis secundaria del tromboembolismo venoso. Esta pauta de tratamiento precisa de al menos dos inyecciones subcutáneas diarias, de un periodo de ajuste de la dosis al inicio del tratamiento, y de dosis altas de heparina alrededor de las 20.000 UI diarias. Por otra parte, no está exenta de complicaciones, así, cerca de 2% sufren hemorragias, la frecuencia de trombocitopenia inducida por la heparina es similar a cuando se utiliza por vía intravenosa durante periodos prolongados, y la osteoporosis sintomática es muy frecuente y especialmente preocupante en las mujeres de edad avanzada.

El desarrollo actual de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) nos ha llevado a plantearnos su utilidad en la profilaxis secundaria del tromboembolismo venoso en los ancianos, un grupo de población en la cual la anticoagulación oral está rodeada de una serie de connotaciones que aunque no la contraindican, si la dificultan.

Las HBPM son fragmentos de la heparina estándar generados por despolimerización química o enzimática.^{35,36} Poseen una menor capacidad para inactivar la trombina en comparación con la capacidad de inhibir el factor Xa, ya que la inactivación de la trombina depende del tamaño molecular, mediado únicamente por cadenas que contienen al menos 18 monosacáridos.^{37,38} Por tanto, comparadas con la HNF, la cual por definición tiene una proporción de efecto anti-factor Xa / anti-factor IIa de 1:1, las diferentes HBPM tienen una proporción de efecto anti-factor Xa / anti-factor IIa entre 4:1 y 2:1.³⁶ El efecto de la HNF se

ve más afectado por las plaquetas que el de las HBPM; así, el factor 4 plaquetario (FP4) liberado durante la coagulación es un potente inhibidor de la HNF, pero no lo es de la HBPM; además, el factor Xa unido a la membrana plaquetaria cuando forma el complejo protrombinasa es resistente a la inactivación por la HNF pero no a la inactivación por las HBPM.³⁹

En principio se consideró que la inhibición del factor Xa era el atributo esencial para el efecto antitrombótico de las HBPM,⁴⁰ y realmente agentes con actividad exclusiva anti-Xa son anticoagulantes efectivos.⁴¹ Sin embargo, los estudios que han comparado la HNF con fragmentos de heparina con diferentes proporciones de actividad anti-Xa / antitrombina, han demostrado que la actividad anti-Xa de la mayoría de las HBPM solo juega un papel modesto en su actividad antitrombótica.^{35,37} Son principalmente los fragmentos de la HBPM capaces de inhibir la trombina los responsables del principal efecto antitrombótico,⁴² por tanto, la actividad antitrombina es más importante que la actividad anti-Xa en la eficacia antitrombótica de las HBPM. ^{36,35,43,44,42,37}

El peso molecular de las heparinas influencia la capacidad del plasma de interferir con su actividad anticoagulante.⁴⁵ La HNF se une a varias proteínas plasmáticas, plaquetarias y de la pared vascular.³⁶ La interacción de la HNF con esas proteínas neutraliza su efecto, y explica la escasa biodisponibilidad de la HNF utilizada en bajas concentraciones. Dicha interacción da lugar a una importante variabilidad en la respuesta anticoagulante cuando se utiliza en dosis fijas,⁴⁶ y al fenómeno de la resistencia a la heparina.^{47,48}

Las HBPM apenas tienen afinidad por dichas proteínas,^{45,48} propiedad que es la responsable de su gran biodisponibilidad cuando se administran a bajas concentraciones⁴⁹ y de su respuesta anticoagulante más predecible.^{50,48} La poca afinidad que tienen por el factor de von Willebrand (FvW) da lugar a una menor tendencia hemorrágica.^{51, 52,53} Tampoco se unen a las células endoteliales,⁵⁴ propiedad que también explica la diferente farmacocinética de ambas, y en definitiva el menor aclaramiento plasmático de las HBPM.

La biodisponibilidad de las HBPM es completa a cualquier concentración, al contrario de lo que ocurre con la HNF, cuya biodisponibilidad es escasa cuando se administra por vía subcutánea en dosis bajas.⁵⁵

Puesto que las HBPM tienen una afinidad mucho menor por esos lugares de unión, su biodisponibilidad y eliminación plasmática es independiente de la dosis administrada y de la concentración plasmática. Todas estas propiedades, además de otras muchas,⁵⁶ contribuyen a que la vida media plasmática de las HBPM sea entre dos y cuatro veces mayor que la de la HNF cuando se administran a dosis terapéuticas,^{57,58,59} lo que ha sido estudiado específicamente en ancianos.^{60,61} Estas propiedades permiten que las HBPM se puedan administrar en una dosis diaria y sin control de laboratorio.⁶²

En los estudios clínicos que han utilizado enoxaparina en una sola dosis diaria como trombopprofilaxis en pacientes sometidos a reemplazamiento total de la cadera, la actividad anti-factor Xa a las doce horas no debe exceder de 0.2 unidades por mL. para minimizar las complicaciones hemorrágicas, ni debe estar por debajo de 0.05 unidades por mL. para optimizar la eficacia.⁶³

En un estudio reciente⁴² se ha concluido que la principal diferencia funcional entre las HBPM y la HNF es la superior biodisponibilidad de las HBPM, de manera que cuando se inyecta la HNF por vía subcutánea solamente alcanzan la circulación los fragmentos de bajo peso molecular. En experimentación animal se ha observado que para un efecto antitrombótico equivalente, las HNF causan más hemorragias que las HBPM.⁵¹ En voluntarios sanos se ha demostrado una menor tendencia al sangrado, tanto a nivel de la mucosa gástrica como de la piel, en los tratados con enoxaparina en comparación con los tratados con HNF en dosis equivalentes.⁶⁴ Esto se debe al distinto efecto que los diferentes glucosaminoglucanos tienen sobre la función plaquetaria⁵³ y sobre la permeabilidad vascular.³⁶

Son muchos los ensayos clínicos en los que se ha demostrado la utilidad de las HBPM en diferentes situaciones clínicas, habiéndose publicado ya algunos meta-análisis y revisiones de los mismos, principalmente en la profilaxis primaria y en el tratamiento del tromboembolismo venoso.^{65,36,66,67,68,69} Dos recientes estudios sugieren también su utilidad en la profilaxis secundaria de la trombosis venosa profunda.^{70,71}

La eficacia de la enoxaparina (la HBPM que utilizamos en nuestro estudio) en la trombopprofilaxis de los pacientes ortopédicos ha sido

sobradamente demostrada, tanto en el reemplazamiento total de la cadera, 72,73,74,75,76,77,78,79,80 como en la fractura de cadera,81 e incluso en la cirugía de rodilla.82 En el estudio de Levine y col.,76 específicamente diseñado para comparar las complicaciones hemorrágicas entre la profilaxis con enoxaparina y con HNF, se ha observado que el número total de hemorragias era significativamente menor en el grupo tratado con enoxaparina.

En resumen, la profilaxis de la trombosis venosa profunda con HBPM es efectiva y segura en los pacientes con cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores. El perfil de eficacia y seguridad de las HBPM en los intervenidos de prótesis total de cadera es superior al de la HNF en dosis de 15.000 UI al día, al de la HNF en dosis ajustadas, y al del dextrano 70, y similar al de la anticoagulación oral de baja intensidad. La relación coste-efectividad de la profilaxis con HBPM en la prótesis total de cadera ha sido confirmada para todas en general 83,84,85,86 y para la enoxaparina en particular.87,88,89 En los pacientes con prótesis total de rodilla, las HBPM son superiores a todos los otros métodos de profilaxis, incluida la anticoagulación oral de moderada intensidad. En los pacientes con fractura de cadera las HBPM son más efectivas que el dextrano 70, y similares a la HNF en dosis de 15.000 UI diarias.

En la tromboprofilaxis de pacientes no ortopédicos, los estudios indican que en medicina general, las HBPM son tan efectivas como la HNF, ofreciendo las ventajas de la administración cada 24 horas y de causar menos hematomas en el sitio de la inyección.90 En cirugía general se ha observado una discreta reducción del riesgo de trombosis, principalmente de la embolia pulmonar.91,92,93,94 En la enfermedad cerebrovascular aguda las complicaciones trombóticas son significativamente menos frecuentes en los pacientes tratados con HBPM, sin evidenciarse un aumento de las complicaciones hemorrágicas.95 En los pacientes con lesiones medulares, las HBPM son claramente superiores a la HNF.96,97,98

Cada vez son más los estudios que indican la seguridad y efectividad de las HBPM en el tratamiento de la trombosis venosa. En los últimos años han sido evaluadas en el tratamiento inicial de la trombosis venosa profunda 99,100,101,102,103,104,105 y de la embolia de pulmón no masiva,106

resultando que su administración subcutánea en dosis fijas determinadas por el peso del paciente, sin controles de coagulación, es tan efectiva como lo es la heparina convencional para evitar la extensión de un trombo existente,^{103,105,106} para evitar recurrencias,^{100,101} y con una incidencia de hemorragias similar o incluso menor.¹⁰¹ Todas estas investigaciones indican que las heparinas de bajo peso molecular administradas por vía subcutánea pueden reemplazar a la heparina no fraccionada intravenosa en el tratamiento inicial de la trombosis venosa. No requieren control de laboratorio, y simplifican el tratamiento de la enfermedad tromboembólica, siendo este posible en el medio extrahospitalario.^{66,107,108,109,110}

Por ahora la única alternativa a la anticoagulación oral en la profilaxis secundaria del tromboembolismo venoso es la administración por vía subcutánea de HNF cada 12 horas, en dosis ajustadas para mantener el tiempo parcial de tromboplastina activada entre 1.5 y 2 veces el valor control.³⁴ Se ha perseguido esta alternativa en un intento de disminuir la alta frecuencia de complicaciones hemorrágicas con el clásico régimen intenso de anticoagulación oral (INR, 2.5-4.5), habiéndose conseguido este objetivo. Además, quedó establecida dicha pauta como la de elección para aquellos pacientes con contraindicación para la anticoagulación oral y cuando se predecía un mal seguimiento de los controles de laboratorio. Desde que se ha demostrado que el régimen de moderada intensidad de anticoagulación oral (INR, 2.0-3.0) es igualmente efectivo y mucho más seguro en la profilaxis secundaria del tromboembolismo venoso,¹³ la pauta de HNF subcutánea se ha reservado para los pacientes con contraindicación para la anticoagulación oral, ya que la facilidad de administración es infinitamente superior para los anticoagulantes orales, y además, la dosis de HNF que es necesaria administrar diariamente (alrededor de 20.000 UI de heparina) no está exenta de complicaciones hemorrágicas, puede causar trombopenia inducida por heparina, y complicaciones osteoporóticas entre otras. La administración de dosis inferiores de HNF (5.000 UI cada 12 horas por vía subcutánea) no evita las recurrencias tromboembólicas.¹

Como en muchos ancianos la anticoagulación oral sigue presentando los problemas previamente descritos, y la alternativa con dosis tan altas de

HNF en dos inyecciones subcutáneas diarias es incómoda, mal tolerada en tratamientos ambulatorios prolongados, y con complicaciones bien definidas, hemos buscado otra alternativa de profilaxis secundaria para la trombosis venosa profunda.

Por las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de las recientemente desarrolladas HBPM, que les dota de una elevada biodisponibilidad cuando se administran por vía subcutánea en dosis bajas y de una vida media mucho más prolongada, hemos supuesto que su administración en dosis inferiores y una sola vez al día, serían tan eficaces y seguras como la anticoagulación oral o la HNF en dosis ajustadas para la profilaxis secundaria de la trombosis venosa profunda. La mayor comodidad y la mejor aceptación de esta pauta de tratamiento por el anciano y por sus cuidadores era evidente ya desde el primer momento del diseño del estudio. Con esta modalidad de profilaxis evitaríamos además el ajuste inicial de la dosis, imprescindible si utilizamos la HNF, lo que repercutiría en una menor estancia hospitalaria. Obviamente, no serían necesarios los controles periódicos de coagulación a que está sujeta la anticoagulación oral, evitando desplazamientos al hospital de los ancianos incapacitados.

En la tromboprofilaxis venosa primaria ya se ha demostrado que dosis de HBPM entre 3.000 y 5.000 U anti-Xa son tan efectivas como la anticoagulación oral de moderada intensidad¹¹¹ y más eficaces que la HNF⁷⁴ en dosis de 15.000 UI diarias administradas por vía subcutánea en la cirugía ortopédica. En el momento del diseño de nuestro estudio no había sido publicado ningún ensayo clínico que hubiese utilizado las HBPM en la profilaxis secundaria del tromboembolismo venoso.

Por lo anteriormente reseñado hemos creído interesante evaluar la eficacia y seguridad de las HBPM, concretamente de la enoxaparina, como alternativa a la anticoagulación oral en ancianos afectos de trombosis venosa profunda proximal, después del tratamiento agudo convencional con heparina por vía intravenosa. En este estudio aleatorizado, comparamos una pauta de tres meses de 40 mg de enoxaparina (4.000 U anti-Xa) administrada por vía subcutánea una vez al día con el tratamiento convencional de acenocumarol (INR de 2.0 a 2.5) en la profilaxis secundaria de la trombosis venosa profunda proximal en ancianos.

2ª PARTE :
REVISION DEL PROBLEMA

I .-TROMBOEMBOLISMO VENOSO: CONCEPTO

En el momento actual, los términos de *enfermedad tromboembólica venosa* y de *tromboembolismo venoso*, han venido a sustituir a otros términos, válidos pero parciales, como eran la tromboflebitis y la flebotrombosis. La *trombosis venosa* es la presencia de un trombo dentro de una vena, superficial o profunda, acompañado de más o menos respuesta inflamatoria. La *embolia de pulmón* representa un fenómeno biológico complejo que incluye la generación de un trombo en el interior de una vena y su ulterior embolización en el territorio arterial pulmonar obstruyéndolo total o parcialmente.

En definitiva, la trombosis venosa y la embolia pulmonar son las dos partes de la misma enfermedad, constituyendo en conjunto la entidad fisiopatológica denominada *tromboembolismo venoso*. La embolia pulmonar suele complicar a las trombosis de las venas profundas de las piernas,¹¹² la cual se denomina *trombosis venosa profunda*, que casi siempre es la extensión de un trombo que comienza a formarse en el sistema venoso profundo de la pantorrilla, concretamente en los plexos venosos de los músculos sóleos. Mas del 90% de los émbolos que se alojan en las arterias pulmonares tienen su origen en los trombos de las venas profundas de las extremidades inferiores.^{113,114} Es por lo tanto que la fisiopatología, diagnóstico, prevención y tratamiento de la trombosis venosa profunda y de la embolia de pulmón suponen un continuo.¹¹⁵ Con menor frecuencia, la embolia de pulmón procede de trombos originados en otras localizaciones distintas a las venas de las piernas: miembros superiores, vena cava, venas pélvicas y aurícula derecha.¹¹²

La incidencia del tromboembolismo venoso es mayor en el anciano. Se discute si la edad es en sí un factor de riesgo independiente,¹¹⁶ extremo que defienden muchos investigadores^{117, 113,118,115,119,120,121} habiendo demostrado alguno de ellos modificaciones en el mecanismo de la coagulación relacionados exclusivamente con el envejecimiento.^{119,122} Por otra parte, muchas

de las enfermedades con demostrado riesgo tromboembólico son mas frecuentes en este grupo de edad.

El tromboembolismo venoso en los ancianos representa un problema especial por numerosas razones, aparte de la mayor predisposición a sufrirlo. Las manifestaciones clínicas son atípicas y el diagnóstico puede no ser considerado. La escasa reserva cardiopulmonar del anciano frágil hace que embolias sin demasiado compromiso hemodinámico para los adultos, puedan ser fatales en este grupo de edad avanzada.^{123,124} Los estudios complementarios son más difíciles de interpretar a causa de la presencia de otras enfermedades concomitantes. El riesgo de hemorragia es mayor, lo que complica la profilaxis y el tratamiento anticoagulante.

II .-LA COAGULACION SANGUINEA

La coagulación de la sangre es un mecanismo de defensa, que en conjunción con el proceso inflamatorio y el cicatricial, protege la integridad del sistema vascular cuando sufre una lesión. Las células (plaquetas, leucocitos, y células endoteliales) y las proteínas plasmáticas de la coagulación son críticas en este proceso.^{125,126} La respuesta a la lesión vascular culmina con la formación de un tapón plaquetario, la generación de un coágulo de fibrina, y la deposición de los leucocitos en el área dañada con el consiguiente proceso de inflamación y posterior cicatrización.

1.- BASES MOLECULARES DE LA COAGULACION SANGUINEA

Todas las proteínas y componentes celulares que van a intervenir en el proceso de la coagulación se encuentran, en condiciones fisiológicas, en su forma inactiva. La protrombina, el factor VII, el factor VIII, y el factor X son proenzimas o zimógenos. Estas formas inactivas son rápidamente convertidas a su forma enzimática activa tras la rotura de uno o dos enlaces peptídicos. Los factores VIII y V, son también procofactores que se convierten por la rotura de enlaces peptídicos en los cofactores activos VIIIa y Va, respectivamente. Las plaquetas circulan por la sangre en su forma de reposo, inactivas. Cuando son estimuladas experimentan una serie de cambios morfológicos y bioquímicos. Las plaquetas activadas expresan proteínas y receptores celulares, se adhieren a las superficies, forman agregados, y se unen a los neutrófilos y a los monocitos.¹²⁵ Del mismo modo, las células endoteliales expresan nuevas cualidades de superficie tras la estimulación. La interacción de los factores de coagulación se ve muy favorecida cuando se unen y concentran en la superficie celular.¹²⁷

Estos enzimas, que actúan en el torrente sanguíneo, precisan de un control que regule el mantenimiento de esta potente actividad procoagulante en el área de lesión tisular. La región catalítica que expresa la actividad proteasa se localiza en la mitad C-terminal. El extremo N-terminal es único y confiere la propiedad bioquímica específica de cada proteína.¹²⁸ Algunos de los proenzimas de la coagulación requieren vitamina K para

su síntesis completa; esas proteínas, entre las que se incluyen los factores IX, X, VII, y la protrombina, contienen ácido γ -carboxiglutámico, estructura que es crítica para la ligazón del ion calcio, que se requiere para la interacción de esas proteínas vitamina K dependientes con las membranas celulares. Los procofactores, factores VIII y V, son muy parecidos entre si, pero estructuralmente no relacionados con otros proenzimas de la coagulación sanguínea.¹²⁸ La activación de los factores VIII y V requiere de la rotura de dos nexos peptídicos. El factor tisular es único entre las proteínas de la coagulación sanguínea, puesto que es una proteína integral de la membrana expresada continuamente en las células no vasculares.¹²⁹ El fibrinógeno es el precursor de la fibrina, y se compone de un grupo duplicado de tres cadenas unidas por puentes disulfuro.¹³⁰ Por la rotura de dos de sus fibrinopéptidos da lugar a la fibrina soluble. La fibrina rápidamente polimeriza a fibras de fibrina, y por último dará lugar al coágulo de fibrina que impedirá la pérdida de sangre.

2.- ACTIVACION SECUENCIAL: "CASCADA" DE LA COAGULACION

La secuencia de eventos que lleva a la generación de trombina y a la formación del coágulo de fibrina, propuesto originalmente en 1964 como la "cascada" de la coagulación,^{131,132} se describe compuesta de dos vías, la vía intrínseca y la vía extrínseca. En la vía intrínseca, cuya función se mide con el tiempo parcial de tromboplastina activada, el factor XII (factor de Hageman) es activado durante la fase de contacto de la coagulación sanguínea, a lo que sigue la activación secuencial de los factores XI, IX, y X. En la vía extrínseca, cuya función se mide con el tiempo de protrombina, se forma un complejo entre el factor VII y el factor tisular, a lo que sigue la activación secuencial de los factores VII, X, y de la protrombina.

Este esquema es inestimable para entender la formación de coágulos "in vitro", y específicamente para el control de laboratorio del tratamiento anticoagulante y para el diagnóstico de las alteraciones de la coagulación, no obstante deja sin explicar determinadas peculiaridades observadas "in vivo";^{126,133} por ejemplo, que la deficiencia hereditaria del factor XII da lugar a una importante prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada, pero clínicamente no induce problemas

hemorrágicos,¹³⁴ por lo que es de suponer que esa proteína no sea un componente de la coagulación "in vivo".

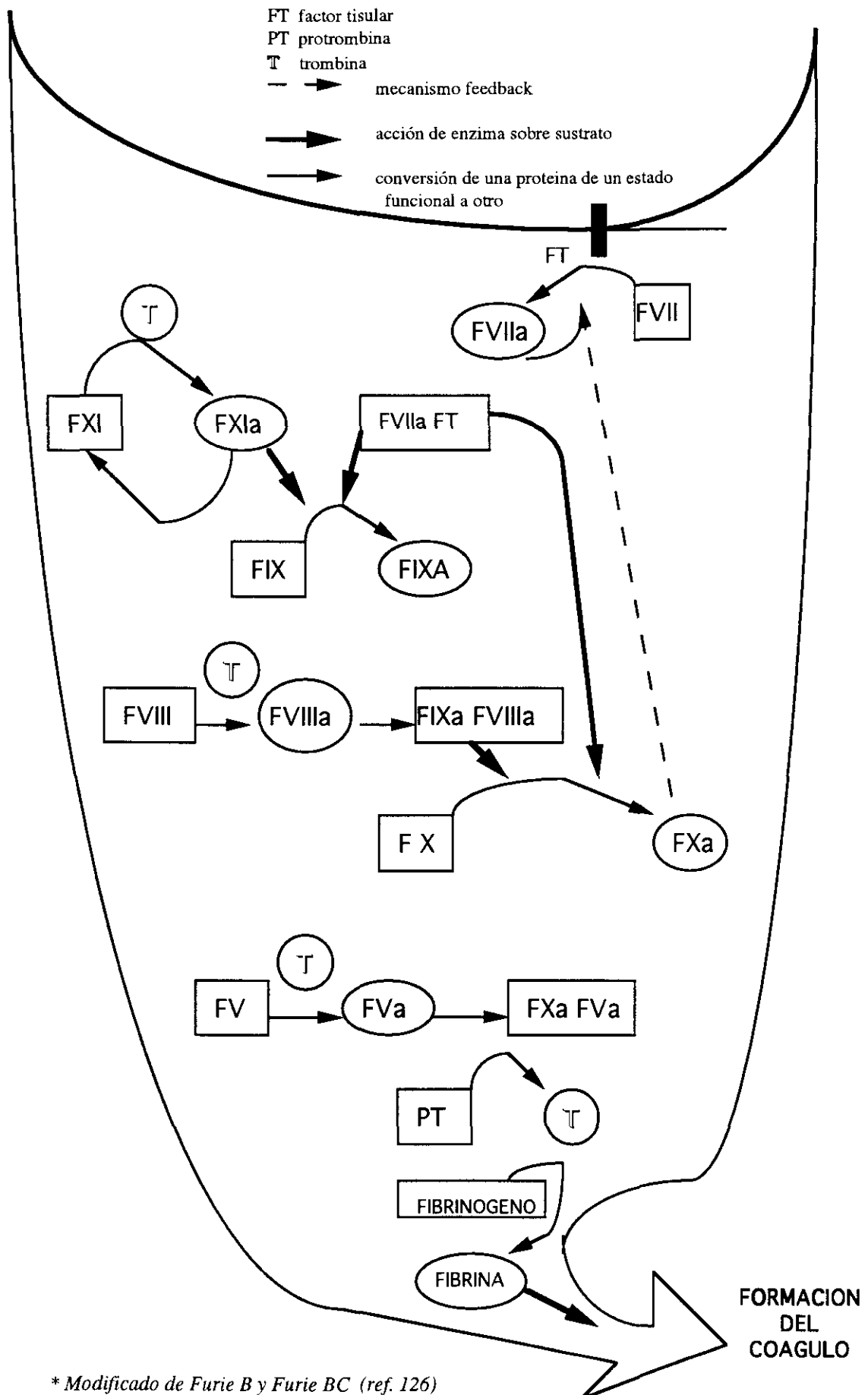
En la figura 1 se esquematiza el modelo de coagulación "in vivo" .

La clave para el inicio del proceso de la coagulación es el factor tisular.¹²⁹ El contacto con las superficies celulares, las cuales contienen factor tisular, de las proteínas plasmáticas de la coagulación, da lugar a la unión del factor VII con el factor tisular. El complejo factor tisular-factor VII tiene cierta actividad coagulante, pero el que tiene verdadera actividad es el complejo formado por el factor tisular y la forma activada del factor VII (factor VIIa), el cual va a activar los factores IX y X. Desconocemos la proteasa responsable de la activación inicial del factor VII, pero una vez que se activa la coagulación otras proteasas del sistema pueden activar al factor VII. El factor Xa y el factor VIIa catalizan la activación del factor VII, constituyendo un buen mecanismo para la aceleración de la activación del factor VII. Además, en presencia de superficies con carga eléctrica negativa, la trombina y el factor XIa catalizan la activación del factor XI.¹³⁵ Una vez que se ha generado factor XIa, hay un mecanismo adicional para aumentar la activación del factor IX. Actualmente se considera al factor XI como un acelerador del proceso de coagulación, jugando un importante papel accesorio, pero no esencial,¹³³ no obstante este factor continúa siendo enigmático.¹³⁶ La unión de los factores IXa y VIIIa formando un complejo, activa el factor X en la superficie de las membranas. El factor Xa forma complejo con el factor Va y activa la protrombina en la superficie de las membranas. La trombina actúa sobre el fibrinógeno dando lugar a monómeros de fibrina, los cuales se polimerizan para dar lugar al coágulo de fibrina.

La cascada de la coagulación sanguínea tiene lugar sobre la superficie de las membranas celulares.¹³³ El factor tisular se encuentra en la superficie de las células no vasculares y se une a los factores VII y VIIa, generando el complejo factor tisular-factor VIIa que activa el factor X. Los factores IXa y VIIIa se deslizan sobre las membranas, chocan y forman el complejo "tenasa" (factor IXa-factor VIIIa). Este complejo tiene la actividad enzimática de convertir el factor X, también unido a la superficie celular, en factor Xa. De la misma manera, los factores Xa y Va se unen a los fosfolípidos de la membrana. Esas dos proteínas también se deslizan por la membrana celular, colisionan, y forman el complejo

Figura 1

LA COAGULACION SANGUINEA



"protrombinasa" (factor Xa-factor Va). Este complejo tiene la actividad enzimática de convertir la protrombina, también unida a la membrana celular, a trombina, la cual se libera de la superficie celular. "In vivo", la membrana plaquetaria aporta mayoritariamente la superficie sobre la cual tendrá lugar la coagulación sanguínea.

3.-REGULACION DE LA COAGULACION SANGUINEA

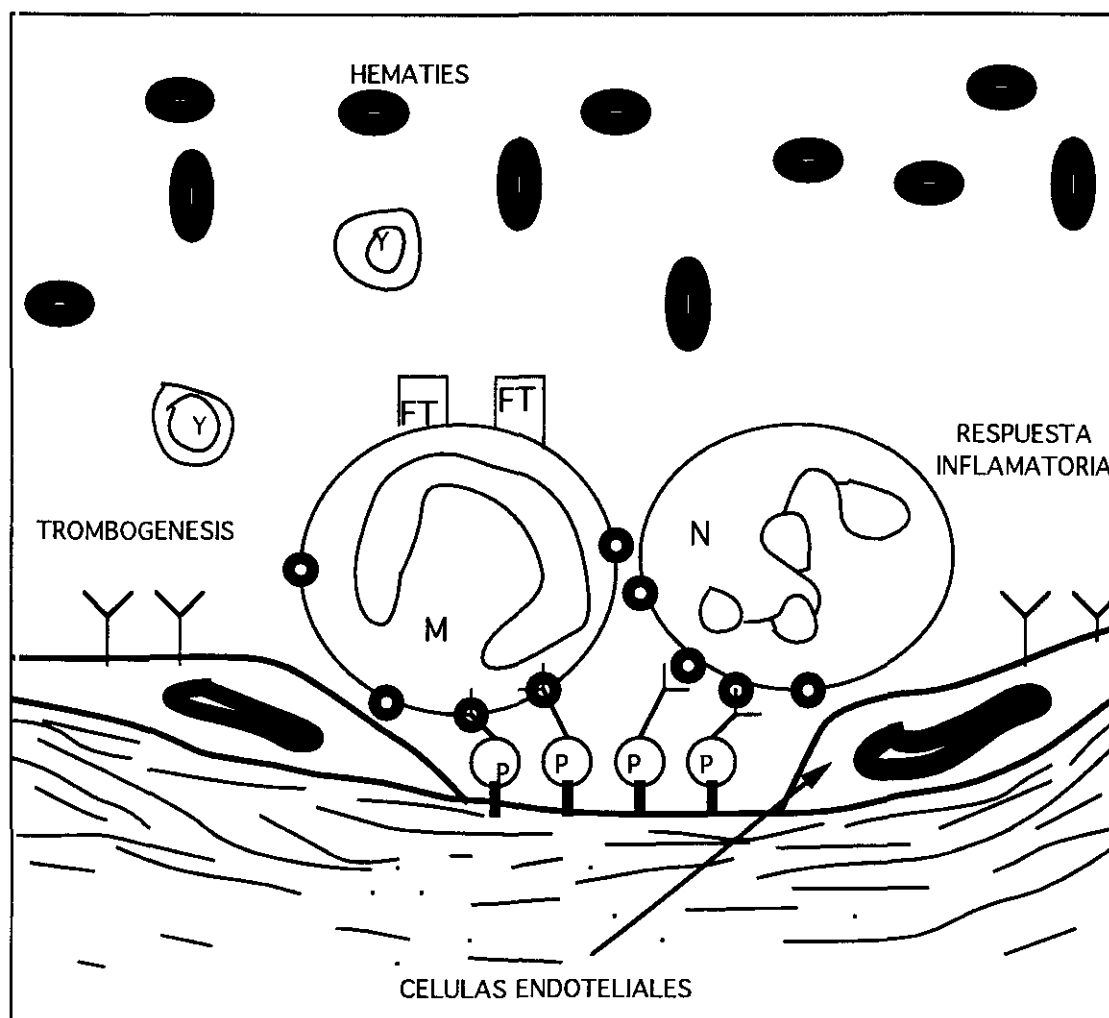
En el momento actual la cuestión principal no es como la sangre se coagula, sino que es lo que evita que la coagulación se generalice.¹²⁶ Algunos de esos mecanismos reguladores han sido identificados. La **antitrombina III** es un inhibidor de las proteasas plasmáticas. En su mecanismo de acción interviene el mucopolisacárido heparán sulfato.¹³⁷ que localizado en la membrana plasmática de las células endoteliales, es el que presenta la superficie con carga eléctrica negativa, la cual inducirá un cambio conformacional en la estructura de la antitrombina III adquiriendo la capacidad de unirse a los factores de coagulación que contienen serina en su zona activada (factores XII, XI, X, y II activados). Cuando una enzima de la coagulación se desprende del coágulo que se está formando, rápidamente forma un complejo con la antitrombina III y su actividad se neutraliza. La formación de estos complejos se ve acelerada con la presencia de heparina. El **cofactor II de la heparina** complementa la acción de la antitrombina III en su fijación e inactivación de la trombina. La **proteína C** es una proteína plasmática dependiente de vitamina K, con la capacidad de inactivar a los factores VIII y V.¹³⁸ La proteína C se convierte en su forma enzimática activa (proteína C activada) por la acción de la trombina. Cuando la trombina forma complejo con un receptor de la membrana endotelial, la trombomodulina,¹³⁹ inhibe la coagulación por activar la proteína C. Cuando la producción de trombina supera la capacidad inhibidora de la antitrombina III y el cofactor II de la heparina, las moléculas de trombina en exceso se unen a la trombomodulina. Por el contrario, la fibrina libre en solución promueve la coagulación mediante su acción sobre el fibrinógeno y sobre la activación plaquetaria. La **proteína S**, también una proteína plasmática dependiente de la vitamina K, es un cofactor para la proteína C.¹⁴⁰ Las moléculas de proteína S, unidas a su receptor en la superficie de las células endoteliales, van a ser el lugar a donde se una la proteína C activa. Este complejo será capaz de proteolizar los dos

cofactores de la coagulación no serinproteasas, es decir, el Va y el VIIIa. Estudios recientes indican que la proteína S tiene capacidad inhibitoria de la protrombinasa independientemente de la proteína C activada.¹⁴¹ Este mecanismo está sujeto a otros reguladores, entre los que destaca la glucoproteína caracterizada como el inhibidor de la proteína C activa.¹⁴² El **inhibidor de la coagulación asociado a lipoproteínas** es un inhibidor de la vía extrínseca de la coagulación que se ha caracterizado recientemente.¹⁴³ Es una proteína que se encuentra en la fracción lipoproteica del plasma. En presencia de factor Xa, se une al complejo formado por el factor tisular-factor VIIa e inhibe la ulterior activación del factor X por dicho complejo.¹⁴⁴ No cabe duda de que existen otros mecanismos reguladores de la coagulación, no obstante el conocimiento sobre su acción es vago.¹²⁶

El sistema tiene una serie de mecanismos de seguridad. Cada componente se encuentra en forma inactiva, y ha de ser activado para participar en la formación del coágulo. La mayoría de esos componentes forman complejos sobre la superficie de las membranas, y las membranas apropiadas están localizadas solamente en la zona de la lesión vascular. Las células que expresan esas membranas particulares deben de ser estimuladas para adherirse al área lesionada y posteriormente desencadenarse todo el proceso.¹²⁶ En la figura 2 se representa un posible modelo de respuesta hemostática a la lesión, según defiende Flier.¹²⁶ La lesión vascular induce a las plaquetas circulantes a unirse al subendotelio expuesto por la lesión. Su adherencia está mediada por el factor de von Willebrand. Tras la estimulación las plaquetas degranulan y expresan en su superficie receptores para los factores VIII, V, y P-selectina. La coagulación de la sangre se inicia gracias al factor tisular presente en las células no vasculares que contactaron con la sangre como resultado de la lesión. Se activa la coagulación sanguínea por ambas vías propagándose sobre las superficies celulares en presencia de los cofactores plasmáticos precisos unidos a las células, culminando la reacción en la formación de un coágulo de fibrina. Los monocitos y los neutrófilos circulantes interactúan con las plaquetas y las células endoteliales estimuladas a través de la P-selectina, iniciando una serie de eventos que lleva a la interacción estable de los leucocitos y las plaquetas dentro del trombo.¹⁴⁵ Los neutrófilos y los monocitos participan en la

Figura 2

BASES CELULARES DE LA COAGULACION SANGUINEA



Las plaquetas (P) circulan en el torrente sanguíneo de manera inactiva. La lesión tisular las induce a unirse al subendotelio lesionado y expuesto. Una vez estimuladas, las plaquetas liberan los gránulos plaquetarios, se agregan para formar un tapón plaquetario, y expresan el receptor P-selectina en su superficie. Cuando la sangre contacta con células no vasculares, el factor tisular (FT) de la superficie de esas células inicia la coagulación sanguínea. Los neutrófilos (N) y los monocitos (M) se unen al área de lesión vascular sobre las plaquetas activadas y las células endoteliales a través de un mecanismo en el que interviene el receptor P-selectina (Y) de los leucocitos. Los leucocitos se unen firmemente a las células endoteliales por la acción de otros receptores. Los neutrófilos y monocitos participan en la respuesta inflamatoria. Los monocitos generan también factor tisular, contribuyendo también al proceso de trombogénesis y de curación de la herida.

reacción inflamatoria local, estos últimos expresando también factor tisular contribuyendo por tanto, a la trombogénesis y al primer paso de la curación de la herida.

El balance entre la formación del coágulo (coagulación) y la disolución del coágulo (fibrinólisis) está estrechamente controlado, y es el responsable último de mantener la hemostasia. Previamente se ha descrito la coagulación y el control de la misma. Seguidamente describiremos el proceso de fibrinólisis y su control.

4.- LA FIBRINOLISIS

La formación del coágulo de fibrina representa la segunda fase de la coagulación sanguínea, después de haberse generado el agregado plaquetario en la primera fase. El precursor de la fibrina es el fibrinógeno, una glucoproteína presente en el plasma y en los gránulos plaquetarios en alta concentración. El fibrinógeno por acción de la trombina sufre hidrólisis dando lugar a los monómeros de fibrina, que posteriormente experimentan polimerización espontánea, para finalmente, y gracias a la actuación de factor XIIIa (activado por la trombina) transformarse en polímeros de fibrina con enlaces cruzados. La fibrina es uno de los principales reguladores tanto de la coagulación como de la fibrinólisis, ya que es capaz de realizar diferentes funciones: a) unirse a la trombina por su lugar no activo, de tal manera que evita su difusión al mismo tiempo que preserva su capacidad catalítica; b) activar y regular la activación factor XIII; c) unirse al plasminógeno, t-PA... para regular la iniciación y propagación de la fibrinólisis.¹⁴⁶ La resistencia a la degradación por la plasmina depende principalmente de dichos enlaces cruzados. La malla de fibrina engloba las plaquetas, lo que dará lugar a la retracción del coágulo. La fibrina es la encargada de mantener la estabilidad del trombo plaquetario arterial y es el principal componente del trombo venoso.¹²⁷

El último mecanismo existente para limitar la formación del coágulo es la fibrinólisis, la cual también representa un mecanismo de reparación de los tejidos y de recanalización vascular. El precursor inactivo es una proteína denominada **plasminógeno**, Durante el periodo inicial de formación del tapón hemostático, las plaquetas y las células endoteliales liberan el

inhibidor del activador de plasminógeno que sirve para facilitar la formación de fibrina. Sin embargo, en respuesta a una secuencia de estímulos, las células endoteliales liberan el **activador tisular del plasminógeno** (t-PA).¹⁴⁷ Junto con el plasminógeno circulante, el activador tisular del plasminógeno se fija a los polímeros de fibrina en proceso de formación de enlaces cruzados, en las regiones denominadas zonas de unión a la lisina. A ese nivel, el activador tisular del plasminógeno fijado a la fibrina tiene actividad proteasa, escindiendo moléculas de plasminógeno vecinas produciendo **plasmina**. La plasmina a su vez es también capaz de ejercer "feedback" positivo, haciendo el plasminógeno más susceptible a los activadores del plasminógeno. La plasmina, una potente enzima proteolítica, escinde la fibrina en productos de degradación de la fibrina solubles. Se conocen varios inhibidores del activador del plasminógeno; entre ellos destaca el **inhibidor del activador del plasminógeno-1** (IAP-1), secretado por las células endoteliales, fibroblastos y células de músculo liso. Se puede detectar en plasma normal y es captado y almacenado en los gránulos α -plaquetarios. El IAP-1 se une al t-PA produciendo complejos estables enzimáticamente inactivos, unión que es reversible por la acción de la proteína C activada. Se han descubierto mecanismos de regulación fibrinolítica que implican la participación de moléculas distintas a los inhibidores del activador del plasminógeno. En concreto, la α_2 -**antiplasmina** se une e inactiva con rapidez a las moléculas de plasmina que se liberan de los polímeros de fibrina, y la α_2 -**macroglobulina** que inactiva las moléculas de fibrina con menor celeridad. La contribución de las membranas celulares, también al proceso fibrinolítico, es cada vez más evidente,¹⁴⁸ así, las membranas de las células endoteliales proporcionan el microambiente favorable para la generación de plasmina en la superficie vascular.¹²⁵

III .-PATOGENIA DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Los trombos venosos son depósitos intravasculares compuestos predominantemente de fibrina y de hematíes, con un contenido variable de plaquetas y leucocitos. La turbulencia y el estasis impide el aclaramiento de los factores activados de la coagulación y facilita el contacto entre las plaquetas y la pared vascular en esas áreas; las plaquetas liberan procoagulantes, lo que lleva a potenciar el proceso de activación de la trombina y la consiguiente formación de fibrina. La fibrina potencia la activación de más plaquetas, llegando finalmente a desarrollarse un trombo. Dicho trombo suele formarse en zonas de flujo sanguíneo lento o turbulento, siendo en su origen un pequeño depósito que con frecuencia surge en los grandes lagos venosos de la pantorrilla, en los senos valvulares de las venas profundas de la pantorrilla o del muslo, o en los segmentos venosos que han sido directamente expuestos a un traumatismo o a una manipulación.¹⁴⁹ La formación, el crecimiento, y la disolución de los trombos venosos y de los émbolos pulmonares refleja el balance entre los efectos del estímulo trombogénico y los de una serie de mecanismos protectores, tal como se esquematiza en la tabla 1.

Los principales factores predisponentes para la aparición de la trombosis venosa son la activación de la coagulación sanguínea y el estasis venoso. Las lesiones de la pared vascular son menos importantes en la patogenia de la trombosis venosa que en la arterial, no obstante, predisponen a ella en determinadas ocasiones.¹¹⁵ En la experimentación animal se ha demostrado que la combinación de una lesión de la pared vascular con el estasis sanguíneo es poco eficaz para generar un trombo venoso. Por el contrario, la presencia de niveles altos de zimógenos o de pequeñas cantidades de factores de coagulación activados, combinado con el estasis sanguíneo local, es un estímulo trombogénico muy efectivo en el sistema venoso.¹⁵⁰

Los mecanismos que protegen de la trombosis venosa son la inactivación de los factores de la coagulación activados por los inhibidores circulantes, la disolución y aclaramiento de los factores de la coagulación activos por el torrente sanguíneo, la eliminación de factores de la coagulación activados

Tabla 1:

PATOGENESIS DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO

FACTORES FAVORECEDORES:

- Activación de la coagulación sanguínea*
- Estasis*
- Lesiones vasculares

FACTORES PROTECTORES:

- Endotelio
- Inhibidores naturales de la coagulación
- Fibrinólisis*

* alterados por el envejecimiento (con significación clínica)

por el hígado y de la fibrina por las células reticuloendoteliales, y finalmente la disolución de fibrina por el sistema fibrinolítico.¹¹⁵

1.- FACTORES FAVORECEDORES:

a).- **Activación de la coagulación sanguínea "in vivo"**: en sujetos normales continuamente se está produciendo un determinado nivel de activación de la coagulación sanguínea, lo que se supone por la presencia en plasma de productos de activación de la protrombina (protrombina F 1+2).^{119,151} Esta activación espontánea está disminuida en los pacientes con hemofilia y en los sometidos a tratamiento anticoagulante.¹⁵¹ En algunos pacientes con alteraciones del sistema de la coagulación (déficit de factor XII), puede aparecer un estado pretrombótico.¹⁵² En ancianos sanos se ha observado un aumento del nivel de activación de la coagulación sanguínea en situación basal.¹¹⁹ Se ha sugerido también que la agregación plaquetaria aumenta en función de la edad.¹⁵³

Los factores de riesgo clínicos que predisponen al tromboembolismo venoso por activación de la coagulación sanguínea son: cirugía,^{154,155,156} traumatismos,¹⁵⁷ quemaduras, neoplasias diseminadas^{158,159} e infarto agudo de miocardio,¹⁶⁰ todas ellas entidades patológicas muy frecuentes en los ancianos.

b).- **Estasis venoso**: el retorno venoso desde las piernas a la aurícula derecha se ve favorecida por la contracción muscular. El estasis venoso se produce principalmente por la inmovilidad, la obstrucción venosa, el aumento de la presión venosa, el incremento de la viscosidad sanguínea y la dilatación venosa, todos ellos presentes en la mayoría de los procesos patológicos que afectan al anciano:

1.- La *inmovilidad* predispone al tromboembolismo venoso¹⁶¹ pues da lugar a que la sangre se almacene en los senos venosos de los músculos de las pantorrillas.¹⁶² Tal vez sea este el principal factor de riesgo en ancianos, tanto hospitalizados como ambulatorios.¹⁶³ La importancia de este factor queda patente del análisis de ciertas situaciones clínicas. La presencia de trombos venosos encontrados en autopsias es mucho mayor si el paciente antes de morir ha estado encamado más de una semana.¹⁶⁴ La inmovilidad preoperatoria se asocia con una mayor incidencia de trombosis postoperatoria, permaneciendo el riesgo de sufrir

trombosis venosa durante todo el periodo de inmovilidad postoperatoria. La inmovilidad también es la causa de que los pacientes que son sometidos a histerectomía o prostatectomía por vía abdominal sufran mayor incidencia de trombosis venosa.¹⁶⁵ Del mismo modo contribuye a la gran frecuencia de trombosis venosa que tiene lugar en los pacientes intervenidos de cadera y de rodilla, así como en las fracturas de las extremidades inferiores.¹⁵⁷ Es la única causa de la trombosis venosa que complica la cirugía menor que precisa inmovilización, como ocurre en algunos tipos de cirugía ocular,¹⁶⁶ y que da lugar a la trombosis venosa de los pacientes que han de mantenerse sentados durante largos periodos.¹⁶⁷ El efecto de la inmovilidad queda bien ilustrado con la observación de que en pacientes con hemiplejía la incidencia de trombosis venosa es mayor en el lado paralizado,^{168,169,170} mientras que en pacientes parapléjicos la incidencia es similar en ambas piernas.¹⁷¹ La inmovilidad también contribuye a la alta prevalencia de trombosis venosa que se observa en la insuficiencia cardíaca y en otras enfermedades médicas graves.¹¹⁸ En contra de la gran importancia de la inmovilidad, recientes estudios en parapléjicos indican que la frecuencia de la trombosis venosa disminuye dramáticamente después de los primeros seis meses en ese estado.¹⁷²

2.- La *obstrucción venosa* es otra causa importante de estasis y contribuye al riesgo de trombosis venosa en pacientes con tumores pélvicos y a trombosis venosas recurrentes en pacientes con obstrucción persistente causada por episodios previos de trombosis venosa proximal.¹⁷³

3.- El *aumento de la presión venosa* da lugar a estasis venoso y es, asociado a la inmovilidad, el principal factor de riesgo para trombosis venosa en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.¹⁷⁴

4.- La *viscosidad sanguínea* y el flujo sanguíneo están íntimamente relacionados, y sus anomalías repercuten en el proceso de hemostasia y trombosis.^{175,176} Aunque la dilución de los procoagulantes ha sido propuesta clásicamente como el mecanismo por el cual el flujo sanguíneo impide la coagulación en las superficies, el mecanismo último nunca ha sido verificado. El flujo sanguíneo tiene efecto directo sobre la cinética de los enzimas de la coagulación y sobre los procesos de polimerización;¹⁷⁶ lo que es decir que algunas reacciones de la coagulación se aceleran en presencia de una mayor viscosidad sanguínea. Un reciente estudio ha

demostrado que la viscosidad de la sangre es un factor de riesgo independiente para el tromboembolismo venoso, mostrando incluso una mayor asociación que con los niveles de fibrinógeno;¹⁷⁷ por lo que la viscosidad sanguínea podría considerarse un predictor de tromboembolismo venoso en la población general,¹⁷⁸ extremo este todavía sin confirmar clínicamente. Entre las condiciones patológicas en las que interviene el aumento de la viscosidad sanguínea en el riesgo de trombosis, se incluyen las eritrocitosis, la policitemia vera, y las disproteinemias. Se cree que el aumento de la viscosidad sanguínea que aparece en los procesos inflamatorios y malignos, se debe a un aumento de la concentración de fibrinógeno.¹¹⁵

5.- El estasis producido por *la dilatación venosa* puede contribuir a aumentar el riesgo de trombosis venosa, sobre todo superficial, de los ancianos que tienen venas varicosas en las extremidades inferiores, particularmente cuando están encamados.^{179,180} Se ha demostrado que durante el postoperatorio precoz tiene lugar una distensión venosa, cercana al 20%, acompañada del consiguiente estasis venoso, que intervendrían en la génesis de la trombosis venosa postoperatoria.¹⁸¹

Aparte de los factores clásicos causales del estasis venoso, recientemente se han considerado otros factores que disminuyen el flujo sanguíneo en las extremidades inferiores, destacando entre ellos las arritmias auriculares, principalmente la fibrilación auricular.¹⁸²

c).- **Lesiones de la pared vascular:** Las lesiones de la pared vascular son menos importantes en la patogenia de la trombosis venosa que en la arterial,¹¹⁵ habiéndose observado que la combinación de una lesión de la pared vascular con el estasis sanguíneo es poco eficaz para generar un trombo venoso,¹⁵⁰ no obstante, predispone a ella en determinadas situaciones clínicas, tales como los traumatismos de los miembros inferiores, las quemaduras, y posiblemente sea el principal contributor a la trombosis venosa que complica la cirugía de cadera y rodilla,¹⁸³ no obstante no parece ser el único factor, como puede deducirse de la menor incidencia de tromboembolismo venoso en la cirugía de cadera¹⁸⁴ y rodilla¹⁸⁵ cuando se realiza con anestesia regional. La lesión sobre el endotelio vascular da lugar a la expresión del factor tisular de la coagulación, que activará la coagulación sanguínea, y a la exposición del

subendotelio a la sangre lo que induce la adhesión y la agregación plaquetaria.

2.-FACTORES PROTECTORES:

a).-**Mecanismos protectores del endotelio vascular:** en condiciones normales el endotelio vascular no es trombogénico para la sangre que fluye sobre él.¹⁸⁶ Experimentalmente, la capacidad de la sangre para neutralizar trombina aumenta con un endotelio vascular intacto.¹³³ Importantes moduladores de la actividad de la trombina están localizados en la superficie luminal del endotelio, y son responsables de parte de la inhibición de la actividad de la trombina. Los más importantes son el **heparán sulfato**, un glucosaminoglicano que cataliza la inhibición de la trombina y del factor Xa por la antitrombina III,¹³⁷ y la **trombomodulina**,¹³⁹ un receptor al que se une la trombina e inhibe la capacidad del enzima de convertir fibrinógeno a fibrina, al mismo tiempo que interviene en la activación de la proteína C. El endotelio vascular también genera la **prostaciclina**,¹⁸⁷ un inhibidor de la agregación plaquetaria, y también alguno de los **activadores del plasminógeno**. La contribución de las membranas celulares al proceso fibrinolítico, es cada vez más evidente,¹⁴⁸ de modo que las membranas de las células endoteliales proporcionan el microambiente favorable para la generación de plasmina en la superficie vascular.¹²⁵

Actualmente se desconoce si alguno de estos mecanismos protectores dependientes del endotelio estén lo suficientemente alterados por el proceso de envejecimiento como para ser de importancia clínica en la tendencia trombótica del anciano.¹¹⁵ De una parte se ha demostrado que la capacidad del tejido vascular de generar prostaciclina decrece con la edad,¹⁸⁷ y de otra, que la agregación plaquetaria se incrementa en función de la edad.¹⁵³

b).-**Inhibidores de la coagulación sanguínea:** como se ha descrito previamente, las tres proteínas plasmáticas identificadas como importantes moduladores de la activación de la coagulación sanguínea son la antitrombina III, la proteína C, y la proteína S.^{118,115} Suponen, en conjunto con las alteraciones heredadas del sistema fibrinolítico, la casi totalidad de las anomalías primarias, muchas de ellas hereditarias, que

predisponen a la trombosis. Su frecuencia oscila entre un 8%¹⁸⁸ y un 30%¹⁸⁹ de los pacientes que sufren trombosis venosa en ausencia de otros factores de riesgo conocidos, la mayoría de ellos jóvenes.¹⁹⁰ Considerando únicamente los pacientes adultos, la frecuencia de anomalías hereditarias es inferior al 10%.¹⁹¹ En los pacientes ancianos, con gran presencia de factores de riesgo adquiridos, la incidencia de los trastornos hereditarios sería despreciable.¹¹⁵

Los trastornos trombóticos hereditarios tienen características clínicas comunes. En general, se transmiten de manera autosómica dominante, teniendo los pacientes afectados alrededor del 50% de la actividad normal del componente deficitario. Las personas afectas no suelen ser sintomáticas hasta el comienzo de su vida adulta. La enfermedad trombótica puede asociarse con un déficit cuantitativo (tipo I) o con una anomalía cualitativa (tipo II) del componente hemostático en cuestión^{192,190}. Entre los descritos destacan: la deficiencia congénita de antitrombina III¹⁹³, el déficit del cofactor II de la heparina¹⁹⁴, el déficit de la proteína C,^{195,196} la resistencia a la proteína C activada,^{197,198} y la deficiencia de la proteína S.¹⁹⁹

El proceso del envejecimiento puede influir sobre los inhibidores de la coagulación generando un estado pretrombótico de dudosa importancia clínica. En este sentido se han descrito alteraciones en la activación de la proteína C,¹¹⁹ así como variaciones en los niveles de proteína C²⁰⁰ asociados al envejecimiento.

c).-**Sistema fibrinolítico:** La reacción básica del sistema fibrinolítico es la conversión de la β -globulina plasminógeno a plasmina por rotura proteolítica mediada por determinados activadores del plasminógeno. Dos activadores del plasminógeno endógenos, el activador tisular del plasminógeno y la urokinasa son sintetizados por las células endoteliales, esta última también por los monocitos. La plasmina tiene la capacidad de hidrolizar la fibrina, el fibrinógeno, el factor VIII y el factor V.

Se conocen alteraciones del sistema fibrinolítico que dan lugar a un estado pretrombótico, sin embargo todavía no conocemos a ciencia cierta cuales son adquiridos y cuales hereditarios.²⁰¹ Actualmente se considera a los trastornos de la fibrinólisis como la anomalía hemostática más comunmente asociada al tromboembolismo venoso recurrente,¹⁹⁰ no obstante para otros autores²⁰² la relación causal no está totalmente

establecida. La alteración de los mecanismos fibrinolíticos puede deberse a la síntesis o liberación defectuosa del t-PA de la pared vascular,^{203,204} a un déficit cualitativo o cuantitativo del plasminógeno,²⁰⁵ o a un aumento del nivel del inhibidor del t-PA (IAP-1).²⁰³ La disfibrinogenemia, aunque generalmente asociada a diátesis hemorrágica, en ocasiones (11%) puede dar lugar a trombosis venosa.²⁰⁶

Se ha demostrado una disminución de la actividad fibrinolítica en el periodo postoperatorio precoz,^{207,208} y en obesos.²⁰⁹ La actividad fibrinolítica es menor en las venas de las piernas que en las de los brazos, diferencia que es todavía mayor en los ancianos.¹²² Entre los componentes de la fibrinólisis, se ha demostrado que estén influenciados por el envejecimiento el IAP-1,^{210,211} el fibrinógeno,²¹⁰ el t-PA,²¹¹ así como la respuesta global del sistema fibrinolítico ante determinados estímulos.^{212,213,214}

3.- FACTORES DE RIESGO CLINICOS EN EL ANCIANO

Los factores clínicos de riesgo de sufrir tromboembolismo venoso, son situaciones y circunstancias que facilitan la aparición de dicha enfermedad, por actuar sobre alguno de los factores patogénicos previamente descritos. Se han publicado diferentes listados más o menos extensos en los que se recogen estas situaciones, incluso puntuando cada una según el riesgo que representa. El análisis de los factores de riesgo identifica mejor el grado de riesgo de sufrir tromboembolismo venoso en los pacientes quirúrgicos que en los pacientes médicos.²¹⁵ Teniendo en cuenta que los factores de riesgo son aditivos, cuantos más concurren en un determinado paciente, mayor será el riesgo de tromboembolismo. Las situaciones de riesgo en los ancianos son las mismas que en los adultos, no obstante la contribución de cada factor varía en los diferentes grupos de edad.

La contribución de la **edad** como factor de riesgo ha sido discutida previamente y defendida por muchos autores.^{117,113,118,115,119,119,122} Se considera el envejecimiento como uno de los principales factores de riesgo, tanto en pacientes médicos como quirúrgicos, como en cualquier población estudiada,²¹⁶ habiéndose demostrado un crecimiento exponencial de la incidencia de la trombosis venosa por encima de los 50 años.¹¹⁷

El haber sufrido una **trombosis venosa previa** aumenta el riesgo de sufrir un nuevo episodio, cifrado entre el doble y el triple por algunos autores,^{117,217} aun en ausencia de la coexistencia de otros factores; de ahí la mayor incidencia de recurrencias en estos pacientes al retirar el tratamiento anticoagulante.¹⁷³ Se ha descrito que los pacientes con historia de tromboembolismo venoso previo que desarrollan una trombosis venosa, son más propensos a desarrollar una embolia de pulmón.²¹⁸

La **inmovilidad**, cualquiera que sea su causa, predispone al tromboembolismo venoso¹⁶¹ tanto en ancianos hospitalizados como ambulatorios.¹⁶³ El efecto de la inmovilidad queda bien ilustrado con la observación de que en pacientes con hemiplejía la incidencia de trombosis venosa es mayor en el lado paralítico,^{168,169} mientras que en pacientes parapléjicos la incidencia es similar en ambas piernas.¹⁷¹ Se ha observado una disminución del riesgo trombótico con la cronicidad de la lesión, principalmente en enfermos medulares.²¹⁹ También se ha descrito una menor incidencia de embolismo pulmonar en pacientes que desarrollan trombosis venosa cuyo único factor de riesgo es la inmovilidad.²¹⁸

El **tipo de anestesia** es en sí un factor de riesgo independiente para sufrir trombosis venosa, independiente del tipo de cirugía a la que esté destinada,²²⁰ de ahí la menor incidencia de tromboembolismo venoso en la cirugía de cadera¹⁸⁴ y rodilla¹⁸⁵ cuando se realiza con anestesia regional, extremo no confirmado en todos los estudios.²²¹

La **cirugía** es uno de los factores de riesgo mejor determinados. En ella concurren gran parte de los factores trombogénicos previamente descritos: inmovilidad, liberación de tromboplastina tisular, disminución de la capacidad fibrinolítica, y lesiones vasculares locales.¹¹⁸ Dependiendo de la naturaleza de la intervención se han definido grados de riesgo para el factor quirúrgico. Se considera de alto riesgo a la cirugía abdominal mayor²²² (general,^{223,224,225} vascular,²²⁶ urológica,²²⁷ ginecológica,²²⁸), a la cirugía coronaria,²²⁹ a la cirugía ortopédica mayor ^{230,231,232,233,234} tanto de la cadera^{235,236,237} como de la rodilla,²³⁸ a la neurocirugía,²³⁹ y a la cirugía de politraumatizados.¹⁵⁷ Se consideran de bajo riesgo a las intervenciones menores, breves y no complicadas, tales como la resección transuretral de

próstata,^{165,240} las intervenciones ginecológicas por vía vaginal, y la artroscopia de la rodilla.²⁴¹

En las **enfermedades malignas** también coinciden múltiples factores trombogénicos. Los pacientes enfermos de cáncer son de alto riesgo para sufrir trombosis venosa,²⁴² riesgo que se incrementa cuando reciben tratamiento quimioterápico o adyuvante.²⁴³ La alta frecuencia de una neoplasia maligna oculta en el seno de una trombosis venosa es incuestionable,^{244,245} principalmente en aquellas idiopáticas,^{246,247} y sobre todo cuando aparece una recurrencia al suspender el tratamiento.^{248,249} Se han clasificado específicamente este tipo de pacientes, muchos de ellos ancianos,²⁵⁰ y se han desarrollado protocolos específicos para su diagnóstico, puesto que muchas de estas neoplasias se encuentran en un estadio precoz.²⁵¹

Los **traumatismos** de cierta entidad, con o sin fracturas, son otro factor de riesgo importante, sobre todo en los ancianos,¹⁵⁷ ya que inducen la activación de la coagulación y causan lesiones directas en los vasos sanguíneos.²⁵²

Los **estados de hipercoagulación primarios** son otro factor de riesgo, recientemente revisados por autores españoles,²⁵³ cuya importancia en la génesis de la trombosis venosa decrece con el envejecimiento,²⁵⁴ no mereciendo ser considerados en el grupo de edad que nos ocupa. Los **estados de hipercoagulación secundarios** deben de tenerse en cuenta,²⁵⁴ así, destacamos: la eritrocitosis,¹⁷⁸ la policitemia vera,²⁵⁵ el síndrome antifosfolípido primario,²⁵⁶ y el lupus eritematoso disseminado.²⁵⁷

Otras entidades clínicas consideradas factores de riesgo de trombosis venosa son: la insuficiencia cardíaca congestiva,¹²³ el infarto agudo de miocardio,^{160,258} los accidentes cerebrovasculares,^{259,169} los estados sépticos,²⁶⁰ el hipotiroidismo,²⁶¹ las vasculitis,²⁶² los síndromes mieloproliferativos, la enfermedad de Bechet,²⁶³ la enfermedad inflamatoria intestinal,²⁶⁴ el síndrome nefrótico²⁶⁵ (a pesar de que recientes estudios le consideran poco trombogénico²⁶⁶), la fibrilación auricular en pacientes con ictus,²⁶⁷ y los estados catatónicos,²⁶⁸ entre otros.

Actualmente, se duda de que algunos factores de riesgo clásicos sean realmente trombogénicos, entre ellos, la obesidad, las venas varicosas, el reemplazamiento estrogénico postmenopáusico y la trombocitosis.²⁶⁹

Cuando no es posible evidenciar los factores de riesgo se le denomina tromboembolismo venoso idiopático, el cual alcanza cifras de hasta el 40% en algún estudio,¹²³ observándose en el seguimiento de estos pacientes un porcentaje de neoplasias cercano al 10%.

IV.-EPIDEMIOLOGIA DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Hay pocos estudios epidemiológicos con la fiabilidad suficiente para dar a conocer la incidencia del tromboembolismo venoso, por causa de dos hechos fundamentales:

a.- La posibilidad de que el tromboembolismo venoso sea clínicamente silente.

b.- La variedad de métodos diagnósticos existentes para su detección, que además no se emplean sistemáticamente en todos los pacientes teóricamente subsidiarios. El empleo de uno u otro método modifica en gran medida la incidencia del tromboembolismo venoso.

La incidencia, tanto de la trombosis venosa profunda como de la embolia de pulmón, en pacientes hospitalizados es muy alta. El *Worcester DVT study*,¹¹⁷ que es el estudio global más reciente respecto a la incidencia del tromboembolismo venoso en el ámbito hospitalario, arroja una incidencia media anual para la trombosis venosa profunda de 48 por 100.000, y para la embolia de pulmón, con o sin trombosis venosa, del 23 por 100.000. La mortalidad hospitalaria global por tromboembolismo venoso alcanzó el 12%; y de los que fueron alta a domicilio con dicho diagnóstico la mortalidad fue del 19%, 25% y 30% al año, a los dos y a los tres años del alta respectivamente. De la extrapolación de estos datos se estima un total de 170.000 nuevos casos y 99.000 recurrencias de tromboembolismo venoso clínicamente reconocido cada año en los Estados Unidos. Como es una entidad infradiagnosticada, la prevalencia, la mortalidad real, y la incidencia total se desconocen, pero esta última podría cifrarse en 600.000 casos al año.¹¹⁷ A diferencia de los adultos jóvenes, en los cuales el tromboembolismo venoso parece ser más frecuente en los hombres, en los ancianos afecta por igual a ambos sexos.²⁷⁰

La frecuencia varía entre los distintos grupos de riesgo. En un reciente estudio de pacientes politraumatizados sin profilaxis antitrombótica, el 58% desarrollaban trombosis venosa profunda, afectando venas proximales en el 18% de los pacientes.¹⁵⁷ En este mismo estudio, la edad avanzada fue uno de los mejores predictores de trombosis venosa. Otro estudio en pacientes politraumatizados con profilaxis antitrombótica

demostró un 15% de complicaciones tromboembólicas.²⁷¹ En cirugía electiva de cadera, el grupo control sin profilaxis desarrolló trombosis venosa en el 56,6%.²⁷² En pacientes parapléjicos la incidencia es del 10%;¹⁷² tras resección de aneurismas abdominales del 18%;²²⁶ en pacientes cateterizados por vía femoral del 14%;²⁷³ en cirugía vertebral del 6%;²⁷⁴ y en pacientes con enfermedad cerebrovascular aguda del 28.6%.¹⁶⁹ El riesgo persiste al alta del hospital, siendo mayor del 10% en los dos siguientes meses, lo que ha sido demostrado para pacientes traumatológicos²⁷⁵ y de cirugía general.²⁷⁶ La frecuencia de la embolia de pulmón es alarmante, llega a mencionar la cifra de un 3,5% de embolia pulmonar fatal en cirugía mayor con profilaxis y hasta un 11% cuando no se utiliza tromboprofilaxis.²²⁴

La frecuencia y distribución del tromboembolismo venoso en pacientes ambulatorios ha sido menos estudiado, pero es bastante común;¹¹⁸ por ejemplo, en el orden del 16,5% en pacientes con lesiones en las extremidades inferiores que precisan férulas de inmovilización.²⁷⁷ Actualmente se desarrollan estudios para determinar los factores de riesgo a nivel ambulatorio,¹⁶³ habiéndose determinado la edad como una de las variables más significativas.

Lindblad estudió la evolución del tromboembolismo venoso en las necropsias de un mismo hospital durante los últimos treinta años.²⁷⁸ Observó que la incidencia global no se había modificado durante los 30 años, explicando tal fenómeno por que durante ese tiempo la proporción de pacientes mayores de 65 años se ha duplicado, enmascarando los beneficios de la profilaxis antitrombótica. Estos autores consideran que la prevalencia de la enfermedad tromboembólica debe corregirse según la edad de la población.²⁷⁸ Dahan y col.⁹⁰ utilizando el fibrinógeno marcado para el diagnóstico, encontraron trombosis venosa profunda en el 9.8% de una población heterogénea de ancianos hospitalizados en servicios de medicina interna.

El estudio epidemiológico italiano sobre tromboembolismo venoso concluye que es esta la tercera causa más común de enfermedad cardiovascular aguda, detrás de la cardiopatía isquémica y de la enfermedad cerebrovascular.¹²³

D.-HISTORIA NATURAL DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO

La aparición de los síntomas y los signos de la trombosis venosa depende de que tenga lugar la obstrucción al flujo venoso, la inflamación de la pared del vaso o del tejido perivascular, de una combinación de esos dos factores, o de la embolización del trombo a la circulación pulmonar.¹¹⁸ La evolución de la trombosis venosa depende del balance entre los factores favorecedores y protectores. La lisis espontánea completa de los grandes trombos venosos es poco frecuente, e incluso cuando se tratan con heparina la desaparición completa ocurre en menos del 10% de los casos.^{279,280} Por el contrario, es frecuente la disolución completa de los pequeños trombos asintomáticos de la pantorrilla.¹⁶²

La embolia de pulmón se asocia con mucha frecuencia a la trombosis venosa. El 50% de los pacientes con trombosis venosa documentada presentan embolia de pulmón clínicamente silente (detectada por gammagrafía pulmonar).^{281,282,283,284} La embolia de pulmón es más frecuente, y de mayor compromiso hemodinámico, cuando el paciente sufre trombosis venosa profunda proximal que cuando es distal.¹¹² Los pacientes con historia de tromboembolismo venoso previo que desarrollan una trombosis venosa, son más propensos a desarrollar una embolia de pulmón.²¹⁸

El 70% de los pacientes que presentan embolia de pulmón sintomática confirmada tienen trombosis venosa profunda asintomática,¹¹² generalmente extensa y con afectación de venas proximales. Cuando el trombo embolizado es pequeño (lo que ocurre cuando se origina en las venas de la pantorrilla) suele ser asintomático, sin significación clínica,²⁸⁵ y posiblemente su evolución no se ve influenciada por la anticoagulación.²⁸³ Por el contrario, cuando es un trombo grande que parte de las venas proximales de la pierna, dará lugar a manifestaciones clínicas¹¹² y, si es muy grande o si el paciente tiene un sistema cardiorrespiratorio comprometido, puede ser letal.

Los trombos venosos se organizan lentamente y se recanalizan, de manera que mejora parcialmente el flujo venoso,²⁸⁶ pero permanecen crónicamente incompetentes las valvas venosas y la función de la bomba

vascular, lo que genera el síndrome postrombótico.²⁸⁷ El síndrome postrombótico no depende únicamente de la gravedad y extensión de la trombosis venosa inicial, y puede desarrollarse en ausencia de trombosis.²⁸⁸ El síndrome postrombótico asienta muchas veces sobre trombosis venosas previas subclínicas, muchas de ellas distales;²⁸⁹ considerando este dato, la repetida benignidad con que se ha calificado a la trombosis venosa distal por su escasa capacidad embolígena,^{290,291} queda en entredicho.^{292,293,283} Algunos autores incluso han diseñado pautas específicas de tratamiento para esta modalidad de trombosis venosa distal.²⁹⁴

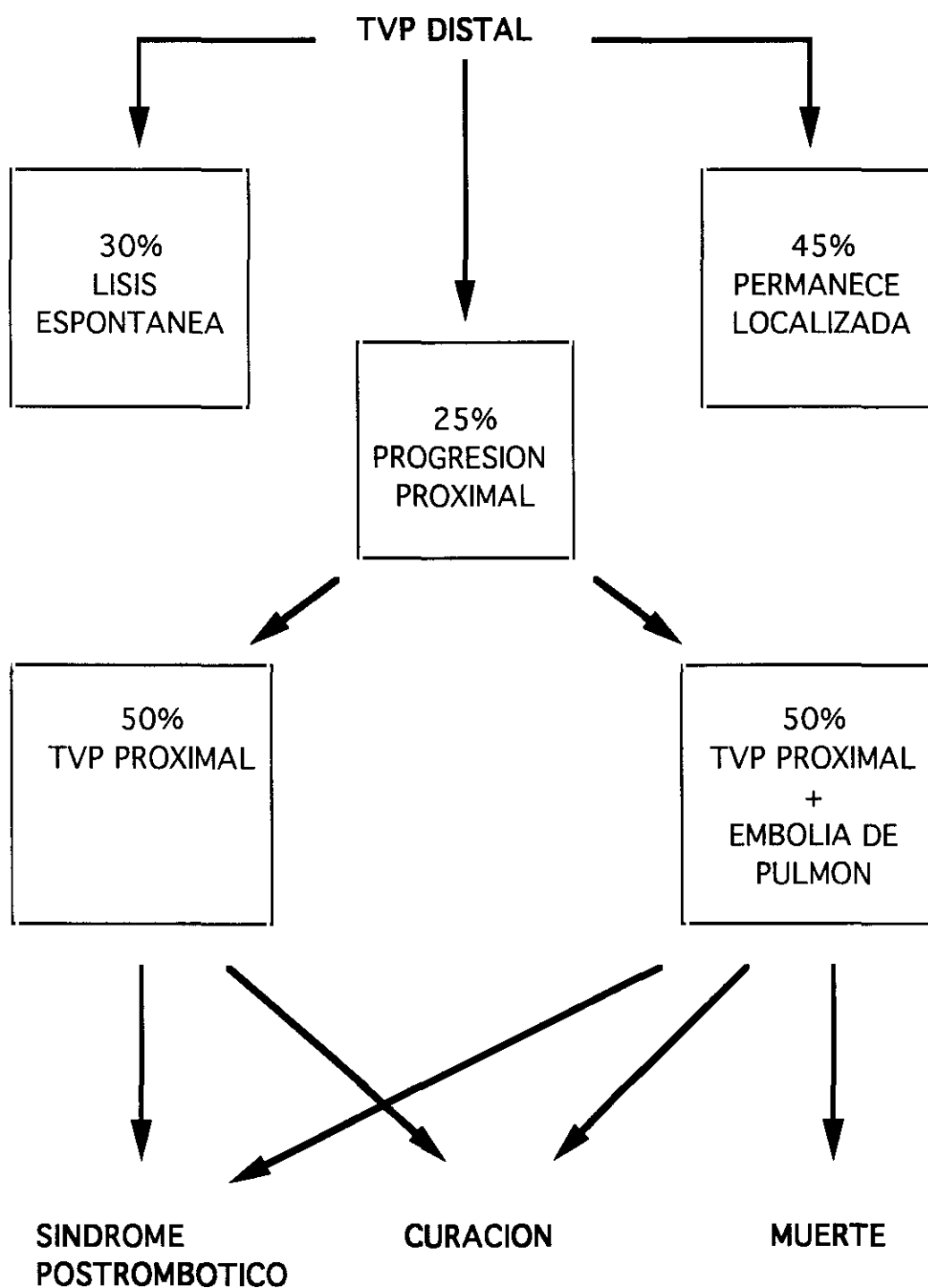
La localización anatómica más frecuente es en la región sural, denominándose estas formas como **trombosis venosas profundas distales**. Le sigue en frecuencia la ubicación femoro-poplítea y a continuación la ileo-cava, denominándose a ambas como **trombosis venosas profundas proximales**.

Lo habitual es, que comenzando el proceso por las venas surales, si progresa, lo haga hasta desarrollar las otras dos formas descritas, pudiendo terminar por afectar a todo el sistema venoso profundo de un miembro, y por extensión a la cava. En cualquier momento de esta progresión, se pueden desprender uno o varios émbolos que dan lugar a embolias pulmonares de muy diversa magnitud. Todavía no conocemos realmente la capacidad embolígena de la trombosis venosa distal. Algunos autores^{290,295,291} no encuentran evidencia de embolismo pulmonar, al menos clínicamente significativa, en pacientes diagnosticados objetivamente de trombosis venosa distal; sin embargo, otros estudios,^{292,293,283} entre ellos algunos postmortem, ^{296,297} muestran lo contrario.

La evolución natural de la enfermedad, tal como se representa en la figura 3, comporta la posibilidad de sumir al individuo en situaciones agudas críticas que pueden poner en peligro la vida (embolia de pulmón) o el miembro trombosado. Incluso, si el proceso cura, puede hacerlo dejando como secuela un síndrome postrombótico que limita la función del miembro y que, en cualquier caso, puede desarrollar una retrombosis con la que se inicia de nuevo la biografía de la enfermedad. Una entidad, con frecuencia olvidada, a que puede dar lugar el tromboembolismo

venoso, es la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.^{298,299,300}

EVOLUCION NATURAL DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO



UI .- DIAGNOSTICO DE LA TROMBOSIS VENOSA

1.- DIAGNOSTICO CLINICO

Las técnicas modernas para el diagnóstico de trombosis venosa han demostrado que más de los dos tercios de los trombos venosos son clínicamente silentes, y que solo es posible demostrar la presencia de trombos venosos en la mitad de los pacientes en que se sospechan clínicamente.¹²⁰

Hace 30 años, Haeger³⁰¹ demostró mediante flebografía radiológica que el sistema venoso del 46% de los pacientes que recibían tratamiento para una trombosis venosa era normal, incluso cuando el diagnóstico clínico había sido hecho por médicos con particular experiencia en este campo. Posteriormente han sido muchos los investigadores que confirmaron esa pobre correlación clínico flebográfica.^{162,302,303,304,305,306,233,307,308} Tras la evaluación de más de 1000 pacientes con sospecha clínica de trombosis venosa, Hirsh³⁰² observó que solamente el 30% de dichos pacientes tenían trombosis venosa objetivada por flebografía. La presencia de trombosis venosa era todavía menor (20%) en pacientes que no estaban hospitalizados en el momento de la aparición de los síntomas. El 90% de los pacientes con trombosis venosa confirmada presentaban trombos en las venas proximales, mientras que solo el 10% tenían los trombos confinados a las venas de la pantorrilla. Como resultado de esta problemática, algunos médicos han abandonado totalmente la valoración clínica, que puede ser muy útil para determinar la necesidad de los estudios complementarios, mientras otros siguen considerando la evaluación clínica como la base del diagnóstico. El estable balance entre ambos extremos lleva al diagnóstico y tratamiento más adecuado del tromboembolismo venoso. En general, los médicos confirman cada vez más la sospecha clínica con pruebas objetivas antes de iniciar el tratamiento anticoagulante.³⁰⁹

La evaluación clínica supone el obtener una historia clínica y una exploración física completas. Con demasiada frecuencia la evaluación clínica de la trombosis venosa se enfoca a la búsqueda de signos en la exploración física, los cuales son inespecíficos y poco útiles. La historia

clínica es considerablemente más útil, a pesar de que hay escasez de estudios que la correlacionen con las pruebas objetivas de confirmación de la trombosis venosa profunda, lo que no ocurre en la embolia de pulmón, en la que ya se han definido los criterios para determinar su probabilidad clínica.³¹⁰ La probabilidad de que un paciente tenga o no tenga una trombosis venosa puede intuirse en base al número de factores de riesgo obtenidos de la historia, mucho mejor que de la presencia de signos clínicos más o menos típicos. El número de factores de riesgo es aditivo a la hora de considerar el diagnóstico. Se ha determinado que en pacientes con signos clínicos compatibles, la incidencia de trombosis venosa demostrada por métodos objetivos es del 10% cuando no hay factores de riesgo evidentes, y cercana al 100% cuando hay cuatro o más factores de riesgo.

En el estudio previamente descrito del grupo canadiense³⁰² se valoraron los síntomas y signos de los pacientes con trombosis venosa. Los más frecuentes fueron el dolor, espontáneo e inducido, y el hinchazón del miembro afecto. Había dolor espontáneo en el 50% de los pacientes con trombosis demostrada, y en un porcentaje similar en los que se excluyó el diagnóstico. El dolor inducido por la palpación ocurrió en el 75% de los pacientes con trombosis y en el 50% de los que no la tenían. Otros signos, ya menos frecuentes, aparecían en igual proporción en ambos grupos. Hull³⁰⁶ también valoró la clínica de los pacientes con flebografía positiva de su estudio, obteniendo datos inespecíficos; observó sin embargo, que la afectación distal causaba más síntomas dolorosos y la proximal más edema. En estudios realizados en una etnia diferente la clínica fue igualmente inespecífica.²¹⁶

En la tabla 2 se resumen los síntomas y signos de la trombosis venosa. A pesar de que la presencia de factores de riesgo es más importante para la sospecha clínica que la presencia de datos semiológicos compatibles, analizaremos algunos de ellos:

- El **dolor** es uno de los signos más frecuentes. Su comienzo suele ser gradual y la severidad no guarda relación con el tamaño o extensión de la trombosis.³⁰² Puede ser moderado o muy intenso, espontáneo o provocado. Se sitúa a nivel de las masas musculares y se proyecta sobre los trayectos venosos (hueco poplíteo, canal de Hunter, triángulo de Scarpa). El dolor asociado con la trombosis venosa de la pantorrilla suele estar localizado a ese área, pero puede extenderse por la cara anterior y

Tabla 2

CLINICA DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

1.-SIGNOS DE ALARMA DE LA TROMBOSIS VENOSA

(Búsqueda sistemática ante factores de riesgo)

- FIEBRE (37 - 38 °C)
- ACELERACION DEL PULSO
- INQUIETUD INDEFINIDA, ESTADO CONFUSIONAL AGUDO
- MALESTAR, PESADEZ, ENTUMECIMIENTO,CALAMBRES EN LA PIERNA
- EDEMA MALEOLAR UNILATERAL
- HIPERTERMIA CUTANEA
- CIRCULACION COMPLEMENTARIA "VENAS CENTINELAS"
- SINTOMATOLOGIA TORACICA DE CUALQUIER TIPO

2.-DATOS CLINICOS DE LA TROMBOSIS VENOSA

(Clínica de la enfermedad establecida)

- DOLOR: ESPONTANEO O PROVOCADO
- AUMENTO DEL PERIMETRO DE LA EXTREMIDAD
- HIPERTERMIA CUTANEA
- CIRCULACION COLATERAL: dilatación de la red venosa superficial
- CAMBIOS DE LA COLORACION: tinte rojizo-cianótico mate
- PALPACION DE UN CORDON VENOSO
- OTROS SIGNOS: ARTERIALES, PELVICOS, GENERALES

medial del muslo e incluso hasta la ingle. Teniendo como base el dolor se han descrito multitud de signos clínicos en la trombosis venosa; entre ellos destacan:

- El dolor a la palpación de los trayectos venosos: tibial posterior, peronea, poplítea, femoral superficial, femoral común, y venas ilíacas. El dolor a la palpación lejos de estas estructuras no suele estar relacionado con la trombosis venosa.

- El balanceo y palpación de la masa muscular de la pantorrilla con el enfermo en decúbito supino, las piernas flexionadas y los pies apoyados a plano, para lograr relajamiento muscular. En caso de trombosis venosa esta maniobra es dolorosa y se puede percibir, comparándolo con el lado sano, una masa muscular más tensa, infiltrada, engrosada y más difícil de movilizar.

- El signo de Homan es el dolor provocado en el tercio superior de la pantorrilla, por la dorsiflexión pasiva del pie en un enfermo en decúbito dorsal y con las piernas flexionadas. Solamente presente en el 10% de los pacientes con trombosis venosa documentada. Carece de valor clínico a pesar de su tradicional inclusión en la exploración física.

- El **hinchazón** se debe al edema, el cual puede estar generado por la obstrucción vascular o por la inflamación perivascular. Puede ser más o menos acentuado y adquirir su aparición las características de lentitud o brusquedad. Si es unilateral aumenta considerablemente su valor diagnóstico, siendo considerado el signo clínico más fiable en ausencia de otra causa obvia,^{311,312} sin embargo, la frecuencia de la afectación bilateral, cuando se estudian ambas extremidades es del 30%.³⁰⁷ Disminuye con el decúbito y aumenta con el esfuerzo, la marcha y el ortostatismo. El edema es blando al principio, pero con el tiempo se puede transformar en edema duro. La topografía del edema permite algunas veces determinar la situación de la trombosis; trombosis de las venas tibioperoneas o poplíteas cuando está situado en la pantorrilla, y del confluente safenofemoral cuando el edema se extiende al muslo. Para el diagnóstico preciso del hinchazón es necesaria la medición comparativa de las dos extremidades al menos a dos niveles fijos.

La aparición de un edema maleolar unilateral en un enfermo encamado debe hacernos sospechar siempre en la posible existencia de una trombosis venosa, así como la persistencia de un edema unilateral en un paciente cardíaco con buena diuresis, o la persistencia de un edema postraumático.

- La **hipertermia cutánea** se valora observando al tacto la diferencia térmica entre ambas extremidades. Está causada principalmente por el aumento de la circulación superficial.

- La **circulación complementaria** (distensión venosa y prominencia de vasos subcutáneos) es consecuencia del conflicto hidrodinámico creado por la trombosis en el sistema venoso profundo. Se dilatan las venas superficiales, especialmente las subcutáneas, que aparecen en forma de una red azulada. Se han descrito localizaciones que se consideran de aparición precoz, tales como la dilatación de la red venosa superficial de la ingle en las trombosis femoroilíacas (Ferri), o la presencia de tres venas pretibiales (venas centinelas) que indican una obstrucción venosa tibioperonea (Pratt).

En algunos estudios donde se ha documentado la trombosis venosa apareció este signo en menos del 20% de los pacientes.³⁰² La aparición de colaterales es evidente días después, y se manifiestan como venas superficiales prominentes en la ingle, rodilla e incluso en la pared abdominal anterior.

- La **coloración** del miembro afecto puede ser pálido, cianótico o púrpura. Se observa una palidez marcada en los primeros estadios de las trombosis venosas ileofemorales, causada por un espasmo arterial reflejo (flegmasia alba dolens). La cianosis se debe a la anoxia que produce el estancamiento sanguíneo. Este cambio de coloración se extiende por la extremidad de forma difusa, acentuándose con el declive, y atenuándose con la elevación del miembro afecto.

- La palpación de un **cordón venoso** duro y doloroso en el trayecto vascular es un dato de valor cuando se encuentra, lo cual solo es posible en las trombosis venosas superficiales y en el triángulo de Scarpa en las trombosis femorales (en esta zona puede confundirse con un cordón venoso cualquier tipo de adenopatía).

- Se han descrito **otros signos**, todos ellos también inespecíficos. Mencionar signos arteriales como la atenuación del pulso; pélvicos, como la aparición de síntomas miccionales en la trombosis de las venas hipogástricas; y sistémicos tales como: discreta elevación de la temperatura, aceleración del pulso en desacuerdo con la elevación térmica, inquietud indefinida del paciente, a veces incluso hasta el estado confusional agudo en el anciano.

- A un tipo poco frecuente de trombosis de todo el sistema venoso profundo del miembro inferior se le denomina **flegmasia cerúlea dolens**, que se caracteriza clínicamente por un edema muy severo de toda la extremidad acompañado de intensa cianosis, los pulsos están atenuados o ausentes y puede aparecer gangrena venosa por bloqueo mecánico al flujo sanguíneo. En los ancianos es más frecuente que en la población general, y ante su presencia se debe buscar una causa subyacente de hipercoagulabilidad tal como, carcinoma,³¹³ presencia de anticuerpos anticardiolipina,³¹⁴ policitemia vera, trombocitopenia trombótica inducida por heparina... También ha sido descrita complicando la estenosis mitral severa.³¹⁵

2.- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL CLINICO

El diagnóstico diferencial de la trombosis venosa en el anciano ha de hacerse con todas las causas de hinchazón o de dolor en las extremidades inferiores (tabla 3). Entre 87 pacientes consecutivos con sospecha clínica de trombosis venosa y con una flebografía normal, en 37 de ellos la causa de los síntomas era musculoesquelética, en 12 había una alteración no trombótica del flujo venoso o del flujo linfático, y 4 presentaban quistes poplíteos rotos. En el resto de los pacientes (26%) no pudo objetivarse claramente la causa de los síntomas.³¹⁶ El grupo holandés estudió pacientes ambulatorios clínicamente sintomáticos mientras validaban la pletismografía de impedancia; de los pacientes con pletismografías repetidamente normales, encontraron una explicación alternativa para los síntomas en el 62% de los casos, siendo los más frecuentes los trastornos musculares y osteoarticulares y las celulitis.³⁰⁵ En investigaciones más recientes se ha realizado un seguimiento prolongado de un grupo de pacientes con clínica compatible con trombosis venosa y flebografía normal, observando que a los 15 meses la mitad continuaban siendo sintomáticos, y que más de la mitad habían buscando asistencia médica alternativa. Se consiguió un diagnóstico del problema en el 70% de los pacientes al inicio del estudio, y del 89% al final del seguimiento. Estos datos dan idea de la complejidad del diagnóstico diferencial.

Las causas de hinchazón y dolor de las extremidades inferiores en los ancianos han sido excelentemente revisadas por Young en 1991.³¹⁷

Entre las **causas generales**, en las cuales el hinchazón suele ser bilateral, destacamos: el *edema físico o fisiológico*, cuando se permanece mucho

Tabla 3

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

*ENTIDADES QUE CAUSAN AUMENTO DEL TAMAÑO
O DOLOR EN LAS EXTREMIDADES INFERIORES*

CAUSAS GENERALES

EDEMA FISICO (fisiológico)
INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA
CIRROSIS HEPATICA
SINDROME NEFROTICO
HIPOPROTEINEMIA

CAUSAS VENOSAS

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA
INSUFICIENCIA VENOSA CRONICA

CAUSAS LINFATICAS

LINFEDEMA (primario / secundario)

MISCELANEA

INFECCIOSAS: celulitis, abscesos...
ISQUEMIA SEVERA: síndrome compartimental
MEDICAMENTOSO: hipotensores, hormonas...
TUMORES: lipomas, sarcomas, cáncer óseo...
LIPEDEMA
ANOMALIAS VASCULARES: cateterismo, trauma...
MIXEDEMA PRETIBIAL
FIBROSIS RETROPERITONEAL
FISICAS: quiste de Baker, rotura muscular...
HEMIHIPERTROFIA

tiempo de pie o sentado con las piernas colgando; la *insuficiencia cardiaca congestiva*, fácilmente reconocida por su clínica; la *cirrosis hepática* con ascitis y otros estigmas hepáticos asociados; el *síndrome nefrótico* por la proteinuria en rango que lo define; y la *hipoproteinemia* de cualquier origen.

Aparte de la propia trombosis venosa profunda, de las **causas venosas** es la *insuficiencia venosa crónica* o síndrome posttrombótico, la causa más frecuente de edema unilateral en el anciano.³¹⁷ El edema al principio es blando y con fóvea, para posteriormente en la fase crónica producirse fibrosis e induración, desapareciendo la fóvea y apareciendo la pigmentación cutánea, la dermatitis, la celulitis y las úlceras de estasis. En los casos graves suele ser una complicación de una trombosis venosa profunda previa,³¹⁸ complicación que actualmente parece menos frecuente y de curso más benigno.³¹⁹ Es muy difícil diagnosticar una trombosis venosa aguda recurrente en el seno de este síndrome aun mediante métodos objetivos ya sean o no invasivos.¹⁷³

De las **causas linfáticas** hemos de considerar el *linfedema secundario*, hinchazón de los tejidos blandos de las extremidades por la acumulación tisular de fluido al verse invadido por cualquier causa su drenaje linfático. En este caso el edema va aumentando de forma lentamente progresiva, comenzando en el dorso del pie y en el tobillo, para después de varios meses llegar a la pantorrilla e incluso al muslo. Un dato característico del linfedema es la presencia permanente de una joroba en el dorso del pie. La causa más frecuente en mujeres son las neoplasias genitales y el linfoma, mientras que en el hombre lo es el carcinoma de próstata. De especial consideración en la población anciana que nos ocupa, la aparición de linfedema tras la cirugía de cadera es bastante frecuente, situación en que debemos descartar siempre la presencia de una trombosis venosa por métodos objetivos.³⁰²

Las **infecciones**, particularmente la *celulitis*, se caracterizan por un comienzo agudo de hinchazón doloroso de coloración roja, y muy caliente, acompañado de una intensa reacción sistémica con escalofríos y fiebre de 40-41°C. Se acompaña de linfangitis y de adenopatías regionales. Las *paniculitis*, las *miositis* y el *eritema nodoso* también han de ser considerados.

En casos de **insuficiencia arterial severa**, el anciano con dolor isquémico de reposo suele mantener la extremidad colgando día y noche,

lo cual da lugar a edema. El *síndrome compartimental* cursa con dolor, edema e induración de comienzo súbito, acompañado de pie caído e imposibilidad para dorsiflexión si la afectación es anterior. El *edema de revascularización* también entra en el diagnóstico diferencial en el contexto clínico oportuno.³²⁰

Muchos **medicamentos** causan edema bilateral. Entre ellos destacan los antihipertensivos (nifedipina, α -metildopa, clonidina, hidralazina), las hormonas (esteroides, estrógenos) y algunos antidepresivos.

El **lipedema** es una deposición bilateral y asimétrica de grasa de la cintura hacia abajo. Una característica para su diagnóstico es que siempre respeta el pie. Es un trastorno casi exclusivo de las mujeres.

Las **anomalías vasculares**, tales como las *fístulas arteriovenosas*, pueden ser la causa de una pierna hinchada. Una historia de traumatismo penetrante, y sobre todo de cateterismo femoral, así como la presencia de un frémito, ayudan a clarificar el diagnóstico.

El dolor y el hinchazón de las extremidades inferiores con frecuencia se debe a **causas físicas**. Entre las más comunes encontramos el *sobresfuerzo muscular* y los *traumatismos directos*, difíciles estos últimos de diferenciar de la trombosis venosa cuando los síntomas son diferidos. Las *roturas musculares*, particularmente la rotura de la cabeza medial del músculo "gastrocnemius" la cual se caracteriza por la aparición aguda de dolor e hinchazón en la pantorrilla; unos días más tarde aparece una equimosis alrededor del tobillo y pie y ocasionalmente en el sitio de la rotura muscular. Se ha descrito la aparición de una trombosis venosa profunda asociada a dicha rotura muscular.³²¹ La *rotura de un quiste poplíteo sinovial* (Baker) da lugar a un dolor severo, hinchazón, y otros signos inflamatorios. Debe sospecharse esta enfermedad en ancianos con historia de artritis reumatoide, artrosis o traumatismos a ese nivel. La presencia de un quiste intacto en la pierna contralateral hace sospechar el diagnóstico, no obstante se han dado casos de rotura simultánea bilateral de los quistes.³²² El diagnóstico definitivo se realiza mediante una artrografía. Es preciso descartar objetivamente la presencia de la trombosis venosa, ya que pueden coexistir ambas entidades.^{317,302} Se han descrito signos indirectos en la flebografía que podrían indicar su rotura.³²³ Los quistes sinoviales gigantes de la articulación de la cadera, aun sin romperse, pueden comprimir el sistema vascular y generar un cuadro clínico que ha de ser diferenciado de la trombosis venosa.³²⁴

Las **obstrucciones vasculares** por compresión externa de la vena ilíaca de cualquier origen, son muy difíciles de diferenciar de la trombosis venosa, incluso mediante estudios objetivos, tanto invasivos como no invasivos. La compresión que la arteria iliaca común derecha hace sobre la vena iliaca común izquierda, puede dar lugar a edema intermitente de la pierna, e incluso al síndrome de May-Turner.³¹⁸ La vena poplítea también puede verse atrapada por las estructuras musculotendinosas vecinas simulando una trombosis venosa.³²⁵

Otras entidades a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial son las **inflamaciones** articulares y tendinosas, los **hematomas** musculares espontáneos, el **dolor neurogénico**, principalmente ciático, y **alteraciones vasomotoras** en miembros paralizados.

Aunque en principio de diagnóstico diferencial fácil, la **trombosis venosa superficial** se acompaña con frecuencia de trombosis venosa profunda, alrededor del 25%, siendo en casi la mitad de los casos proximal.³²⁶ Por ello se recomienda el estudio objetivo de esta última en todos los pacientes.^{326,327} En los pacientes en que coexisten ambas entidades es prudente buscar una neoplasia de base.³²⁸

3.- DIAGNOSTICO OBJETIVO

Una vez reconocido que el diagnóstico clínico de la trombosis venosa es inespecífico, con las consecuencias de diagnósticos inoportunos y riesgos terapéuticos innecesarios, ha llevado a la necesidad de utilizar métodos objetivos para su diagnóstico. Inicialmente la flebografía radiológica era el único método de diagnóstico objetivo, y en la actualidad continua siendo la prueba de referencia con la que han de validarse las otras. La flebografía radiológica requiere para su realización especialistas en radiología vascular, y la necesidad de inyectar el material de contraste en el sistema vascular le hace invasiva. Por todo esto, durante las dos últimas décadas se han desarrollado y evaluado en estudios clínicos otros métodos de diagnóstico objetivo no invasivos.³²⁹ En la tabla 4 se resumen las características de los principales métodos de diagnóstico objetivo.

3.1.- TECNICAS DIAGNOSTICAS INVASIVAS

La **flebografía radiológica ascendente** se considera como la prueba definitiva de diagnóstico y la de referencia o estándar para validar las técnicas no invasivas cuando se realiza según el método descrito en 1972

PRUEBAS UTILIZADAS PARA EL DIAGNOSTICO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

PRUEBA	TVP SINTOMATICA		TVP ASINTOMATICA		LOCALIZACION	COMENTARIO
	SENSIB	ESPECIF	SENSIB	ESPECIF		
Flebografía	prueba estandard para comparar				pelvis, muslo, poplitea, pierna	invasiva difícil de repetir
PGI	92%*	95%	22%	98%	muslo, poplítea	útil en dx. provisional insensible: -TVP distal -trombos no oclusivos
US Modo B o Duplex	97%	97%	59%	98%	muslo, poplítea	de elección para el dx. inicial
Doppler	88%	88%	?	?	muslo, poplítea	muy subjetiva
RNM	96%	100%	?	?	v. cava, pelvis, poplítea	diferencia entre oclusión aguda y crónica

RNM: Resonancia Nuclear Magnética

US: Ultrasonografía

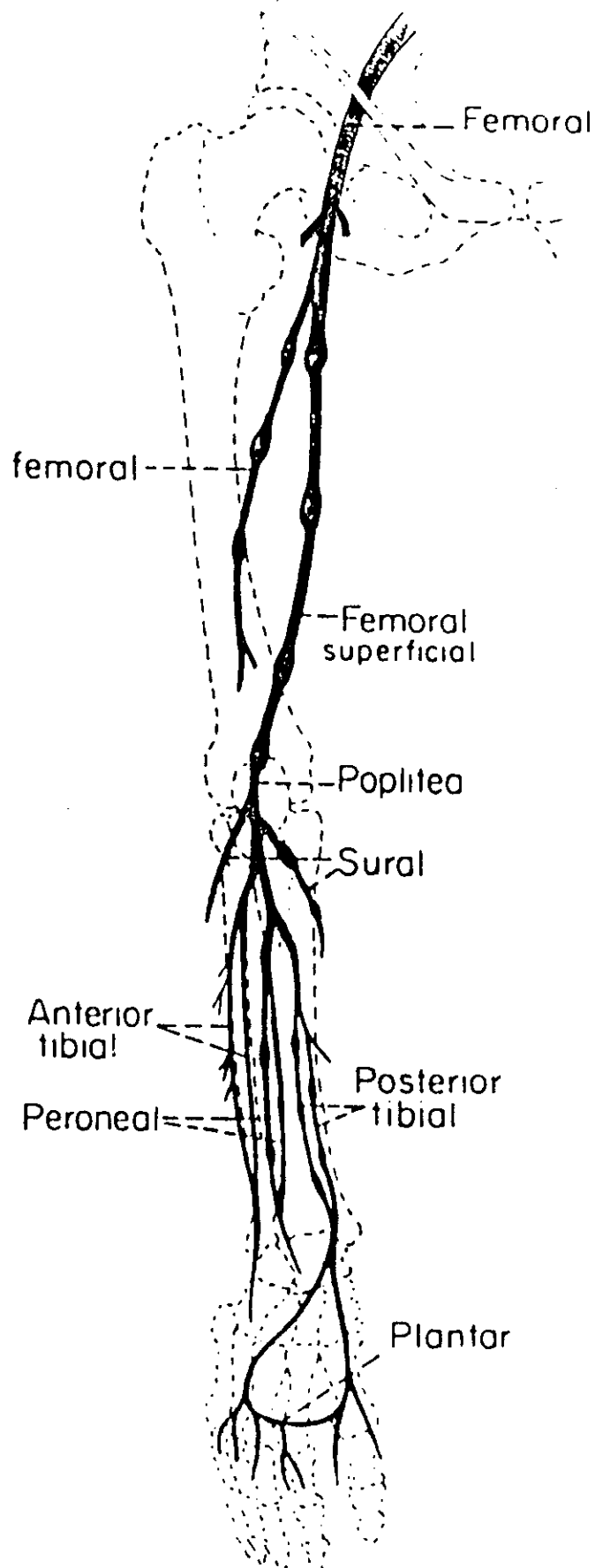
* : en estudios recientes se ha observado una menor sensibilidad

modificado de Weinmann,E.E. y Salzman,E.W. (ref. 342)

por Rabinov y Paulin.³³⁰ Existen otras técnicas alternativas cuya seguridad y eficacia también han sido documentadas, entre ellas destacar la flebografía ascendente en supino con torniquetes,³³¹ que es la técnica habitualmente utilizada en el Hospital Universitario de San Carlos, considerada de elección en los ancianos. Modificaciones de la técnica de Rabinov y Paulin consistentes en aumentar la cantidad de contraste y hacer placas generales de toda la extremidad, en vez de placas regionales seriadas, ha demostrado en un estudio disminuir el número de pruebas de difícil interpretación.³³²

Con la flebografía ascendente podemos visualizar todo el sistema venoso profundo de las extremidades inferiores incluyendo la vena ilíaca externa, la vena ilíaca común y la vena cava inferior en la mayoría de los pacientes. Es por tanto la única prueba que puede detectar tanto los trombos distales como los trombos proximales. La figura 4 representa la anatomía del sistema venoso profundo de las extremidades inferiores, según puede verse en la flebografía. El sistema venoso de la pierna está compuesto de tres pares de venas profundas, las tibiales posteriores, las peroneas y las tibiales anteriores, del plexo venoso soleo y gastrocnémico y del sistema venoso superficial. El plexo soleo drena en la vena tibial posterior, y el plexo gastrocnémico drena a la vena poplítea. La vena poplítea se convierte en femoral superficial en la unión de la parte proximal de la fosa poplítea con el canal aductor del muslo. A la vena femoral superficial se le une la femoral profunda en la parte superior del muslo para dar lugar a la femoral común, la cual se convertirá en ilíaca externa a nivel del ligamento inguinal. A la vena ilíaca externa se le une la vena ilíaca interna en la pelvis dando lugar a la vena ilíaca común, la que convergerá con la contralateral para formar la vena cava inferior. El sistema venoso superficial está formado por dos venas principales, la safena externa y la safena interna, que drenan en las venas poplíteas y en la femoral común respectivamente. El sistema venoso profundo y superficial están conectados mediante las venas comunicantes, las cuales contienen válvulas que dirigen el flujo del sistema superficial al profundo. El criterio diagnóstico más confiable es la presencia de un defecto de relleno intraluminal presente en más de una proyección. Otro criterio diagnóstico, aunque menos confiable, es la no opacificación de un segmento del sistema venoso profundo, con terminación abrupta de la columna de contraste en un sitio constante por debajo de ese segmento y la

Figura 4

**ANATOMIA DEL SISTEMA
VENOSO DE
LAS EXTREMIDADES
INFERIORES**

reaparición del medio de contraste en un lugar constante por encima de ese segmento. La imposibilidad de llenar el sistema venoso profundo por encima de la rodilla a pesar de una técnica adecuada también puede considerarse un criterio diagnóstico. Las figuras 5a, 5b, y 5c muestran el aspecto flebográfico de la trombosis venosa profunda.

La validez de la flebografía para excluir el diagnóstico de la trombosis venosa profunda ha sido evaluada clínicamente en un estudio prospectivo en el cual se han seguido durante tres meses a pacientes sintomáticos con flebografía negativa, observándose que ninguno de los pacientes sufrió posteriores eventos tromboembólicos.³¹⁶

A pesar de ser la prueba estándar tiene una serie de inconvenientes. Es una técnica difícil que requiere una experiencia considerable tanto para su ejecución como para su interpretación. La interpretación de los venogramas esta sujeta a un considerable grado de variabilidad inter e intraobservador, cifrado entre un 13-25%,^{333,334} determinándose en uno de los estudios como este grado de variabilidad podía llegar a cambiar la significación estadística de algunos ensayos clínicos.³³⁵ Por otra parte, no se consiguen estudios adecuados por problemas técnicos hasta en un 5-12%.^{306,305} Es invasiva, dolorosa, y tiene efectos secundarios no despreciables, entre ellos destacar las reacciones anafilácticas y la trombosis inducida por el medio de contraste, presente en el 1-3% de los pacientes,³¹⁶ complicación que no han evitado, como se esperaba, los nuevos medios de contraste no iónicos e isoosmolares.³³⁶ Efectos secundarios menores tal como alteraciones gastrointestinales, flebitis superficial y dolor local son más frecuentes. El posible deterioro de la función renal con el medio de contraste es un tema con frecuencia olvidado, que merece consideración en el anciano.³³⁷

La prueba estándar tiene otros problemas que la hacen poco práctica. No puede repetirse fácilmente, por lo que no es de elección para evaluar pacientes que precisan exploraciones seriadas; y tampoco es capaz de diagnosticar todas las recurrencias.

Con todo, la utilización de la flebografía es coste efectiva cuando se requiere la confirmación diagnóstica de una trombosis venosa profunda en pacientes con clínica compatible;³³⁸ es útil para demostrar una trombosis venosa recurrente si disponemos de placas del episodio previo para comparación; y es la técnica más confiable para detectar la trombosis venosa en pacientes de alto riesgo asintomáticos.^{120,339}

Figura 5a

**TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA:
FLEBOGRAFIA RADIOLOGICA**



Figura 5b

**TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA:
FLEBOGRAFIA RADIOLOGICA**



Figura 5c

**TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA:
FLEBOGRAFIA RADIOLOGICA
(ASPECTO EVOLUTIVO)**



3.2.- TECNICAS DIAGNOSTICAS NO INVASIVAS

Durante las dos últimas décadas han aparecido un buen número de técnicas no invasivas para el diagnóstico objetivo de la trombosis venosa. Varias han sido adecuadamente evaluadas: el método del fibrinógeno marcado con ^{125}I , la pletismografía de impedancia, la ecografía doppler, y la ecografía modo-B en tiempo real. Otras técnicas no invasivas escasamente evaluadas son: la pletismografía no convencional, la termografía, la flebografía isotópica, la tomografía axial computerizada, la resonancia nuclear magnética, y algunos métodos biológicos.

El fibrinógeno radiactivo mide la incorporación del fibrinógeno marcado circulante al trombo. Fue muy utilizado para la confirmación de la trombosis venosa, principalmente en pacientes asintomáticos de alto riesgo. Ha sido validado en conjunción con la pletismografía como una alternativa a la flebografía en pacientes sintomáticos.^{304,306,340} y en conjunción con pletismografía y flebografía en el diagnóstico de las recurrencias.¹⁷³

La prueba tiene defectos importantes,³⁴¹ tales como la baja sensibilidad para detectar trombos por encima de la mitad del muslo, y para detectar trombos que no se están extendiendo activamente, la utilización de radioactividad, y la demora en los resultados por encima de 24 horas. Uno de sus efectos más indeseables, la transmisión de agentes infecciosos, ha terminado con su uso. La prueba tendrá nuevo protagonismo cuando dispongamos del fibrinógeno recombinante.³⁴²

La pletismografía de impedancia mide la impedancia eléctrica entre dos electrodos situados en la pierna inducidos por los cambios de volumen sanguíneo que se producen en la pierna en relación con la insuflación y el vaciado de un manguito neumático situado en el muslo, es decir, dependientes del vaciamiento venoso. Con la oclusión del manguito la gráfica donde se representa la impedancia, presentará una elevación propia del relleno venoso, y con el vaciado rápido del manguito, un descenso más o menos brusco. Este descenso en los tres primeros segundos es el signo más valioso para determinar si existe una trombosis venosa, en cuyo caso la línea descendente será suave por el obstáculo del trombo al vaciamiento. La relación existente entre la elevación del

trazado (capacitancia venosa: CV) y la línea descendente del vaciamiento venoso (flujo máximo venoso: FMV), refleja la existencia o no de una trombosis venosa profunda.

En general, usando este método se pueden detectar virtualmente todos los trombos oclusivos en la vena poplítea o proximales a ella. La prueba es simple, puede realizarse de manera ambulatoria, y puede repetirse cuantas veces se necesite. En pacientes sintomáticos, se ha demostrado que en conjunción con el fibrinógeno radiactivo es una alternativa a la flebografía,^{306,340} también lo es utilizando solamente la pletismografía de manera seriada en pacientes sintomáticos,^{343,305,344} incluso en embarazadas con síntomas de trombosis venosa,^{345,346} y ha sido un procedimiento aceptable para el diagnóstico de recurrencias, principalmente si se había documentado su normalización después del tratamiento del episodio previo.¹⁷³ En pacientes de alto riesgo sintomáticos, una variante computerizada ha sido utilizada con éxito para seleccionar los pacientes que han de ser sometidos a flebografía.²³³ En nuestro país, Gómez Alonso y col. han publicado una sensibilidad y una especificidad superior al 90% utilizando la asociación de pletismografía con ultrasonografía doppler en pacientes sintomáticos.³⁴⁷

La toma de decisiones clínico-terapéuticas supone la realización de exploraciones seriadas durante los siguientes días, así, hasta un 14% de los casos de trombosis venosa profunda se detectan durante las pruebas seriadas.³⁴⁸ Los pacientes sintomáticos con pletismografías seriadas normales, durante un seguimiento de 6 meses sin tratamiento anticoagulante tuvieron una incidencia de tromboembolismo venoso entre el 1.2%³⁴⁹ y el 2.5%.³⁴⁸

Recientemente se ha publicado que la sensibilidad de la pletismografía de impedancia para detectar trombos proximales en pacientes sintomáticos podría ser menor de la que hasta ahora se había sugerido.³⁵⁰ Modificaciones de la técnica, tales como la asistencia computerizada, no han mejorado su rendimiento, sino todo lo contrario.³⁵¹

Las principales desventajas de esta técnica son su falta de sensibilidad para detectar trombos no obstructivos a cualquier nivel del sistema venoso, y para detectar las trombosis venosas distales. Esto hace que carezca de sensibilidad para valorar pacientes asintomáticos de alto riesgo,³⁵² tal como ocurre en el postoperatorio de la cirugía ortopédica.^{352,353} Anecdóticamente, en un estudio la pletismografía no ha sido capaz de

detectar ninguna trombosis venosa distal.³⁵⁴ Su especificidad se ve comprometida puesto que cualquier proceso que cause obstrucción al flujo venoso puede ser interpretado como una trombosis venosa, de ahí su poca utilidad en la evaluación de pacientes con cáncer diseminado y clínica sugerente de trombosis venosa, ofreciendo resultados mucho más favorables el dúplex venoso.³⁵⁵ Un 8% de los pacientes, mucho de ellos ancianos, no consiguen colocarse de manera adecuada para realizar la prueba.³²⁹ En definitiva, la pletismografía de impedancia es útil para la identificación de trombos proximales en pacientes sintomáticos, cuando se les puede estudiar repetidamente durante los siguientes días.¹⁵⁷

La ultrasonografía doppler se basa en el efecto doppler, según el cual la frecuencia del sonido varía proporcionalmente a la velocidad del flujo de la sangre en el vaso investigado. El ultrasonido se refleja en las células sanguíneas, que si están en movimiento hacen cambiar la frecuencia del haz de ondas procedentes de un cristal piezoeléctrico. Esta diferencia entre el ultrasonido incidente y el reflejado es percibida por un segundo cristal piezoeléctrico, y posteriormente amplificado a una señal audible, que también puede ser registrada en una gráfica.

Se hace el diagnóstico de trombosis venosa ante la ausencia de flujo venoso o por la desaparición de los sonidos normales cíclicos que acompañan los movimientos respiratorios. El equipo doppler es portátil, fácil de utilizar, y puede llevarse a cabo la técnica a la cabecera del enfermo, no obstante precisa de un examinador experimentado, y aun así, puesto que la interpretación es subjetiva, existe una importante variabilidad entre observadores.³²⁹

Estudios bien ejecutados^{356,357} comparando la ultrasonografía doppler con la flebografía han demostrado que esta técnica es sensible para el diagnóstico de las trombosis venosas proximales obstructivas, pero que pierde sensibilidad en el diagnóstico de trombos no obstructivos proximales y en las trombosis venosas limitadas a la pantorrilla. En general, la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la trombosis venosa proximal es inferior al 90%.³⁴²

Lensing y col. en un intento de reducir la variabilidad entre observadores definieron criterios objetivos par el diagnóstico de la trombosis venosa, obteniendo así una sensibilidad del 91% y una especificidad del 99% en la enfermedad proximal.³⁵⁸ Recientemente utilizando doppler color se

consiguieron resultados aun superiores;^{359,360} sin embargo, esta técnica todavía no se utiliza de manera aislada, pero es de utilidad asociada a la ultrasonografía modo B en tiempo real.

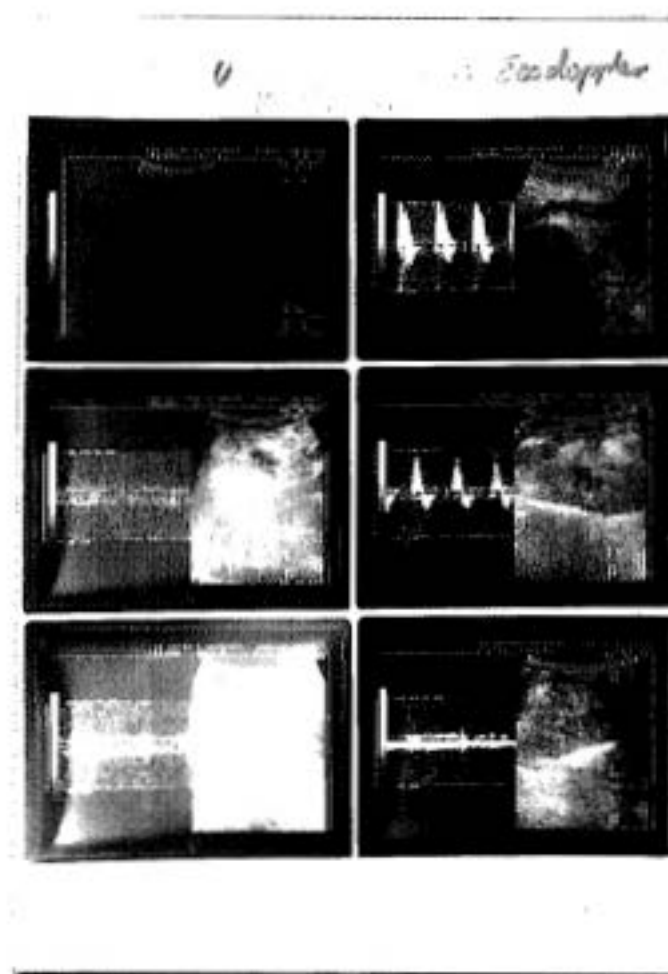
La **ultrasonografía modo B en tiempo real** ofrece una imagen bidimensional del sistema venoso de la extremidad inferior. Las venas normales tienen una pared delgada y se colapsan fácilmente al ser comprimidas con la sonda de exploración. Vistas en plano transversal la vena parece pestañear cuando es comprimida y descomprimida rápidamente. El signo más sensible para el diagnóstico es la imposibilidad de colapsar la vena cuando contiene un trombo (ultrasonografía de compresión).^{361,362,363} También es posible visualizar el coágulo, pero los coágulos muy frescos pueden ser confundidos con la columna de sangre, por lo tanto, la ausencia de un trombo visible no excluye la presencia de la enfermedad.³⁶⁴ Con los equipos actuales de ultrasonografía pueden evaluarse adecuadamente las venas proximales, con excepción de la ilíaca, pero la visualización de las venas de la pantorrilla continúa siendo incompleta. La figura 6 muestra uno de estos registros.

En principio, es una prueba completamente inocua, sin embargo, se ha descrito algún caso de desprendimiento del trombo durante la compresión con el consiguiente embolismo pulmonar.^{365,366}

La adición del doppler (**dúplex venoso**) con o sin flujo en color (**triplex venoso**) a la ultrasonografía modo B en tiempo real, permite la exploración anatómica y funcional del sistema venoso profundo simultáneamente.³⁶² Un coágulo en la luz de una vena se observa negro con pocos ecos y sin color. La ausencia del flujo de color en una vena significa la obstrucción de la misma. La ayuda del doppler color permite una evaluación más adecuada de los trombos que solo causan obstrucción parcial del flujo y de las venas de pequeño diámetro. Algunos autores dudan de los beneficios de la adición del doppler, y sugieren una posible reducción de la sensibilidad de la prueba.³⁴⁸ Se han publicado multitud de estudios utilizando tanto la ultrasonografía de compresión como el dúplex venoso, comparándolos con la flebografía, demostrado una sensibilidad y especificidad, ambas alrededor del 97%, para detectar trombos proximales en pacientes sintomáticos,^{367,368,369,370,371,372,373,374,375} realizando siempre exploraciones seriadas en los pacientes en los que la prueba inicial es negativa, pues hasta un 6% de los

Figura 6

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA: DIAGNOSTICO MEDIANTE ULTRASONOGRAFIA



casos de trombosis venosa profunda se detectan durante las pruebas seriadas.³⁴⁸ Los pacientes sintomáticos con ecografías seriadas normales, durante un seguimiento de 6 meses o más sin tratamiento anticoagulante tuvieron una incidencia de tromboembolismo venoso del 1.5%.^{348,376}

Ocasionalmente, su sensibilidad puede ser "mayor" que la de la prueba patrón, tal es el caso de la detección de una femoral duplicada donde una de las venas esté totalmente trombosada, la cual pasaría desapercibida en la flebografía;³⁶⁴ tal anomalía está presente en el 10% de la población.³⁷⁷ En pacientes ambulatorios sintomáticos, la ultrasonografía de compresión seriada tiene un valor predictivo positivo del 94%, superior al 83% obtenido con pletismografías de impedancia también seriadas.³⁴⁸

La sensibilidad de este método para la detección de trombos distales es menor, incluso en pacientes sintomáticos. La asociación del doppler color ha mejorado su capacidad para estudiar las venas de la pantorrilla, y así se ha publicado una sensibilidad del 98% en los miembros en que el estudio es técnicamente aceptable (60% de los pacientes del estudio).³⁷⁸

Ante un paciente con síntomas compatibles con trombosis venosa en una extremidad inferior, la evaluación con el dúplex venoso de la extremidad sintomática exclusivamente, ha sido suficiente en un estudio,³⁷⁹ sin embargo, otros investigadores han demostrado la necesidad de evaluar ambas extremidades.³⁰⁷

La utilización del dúplex venoso como instrumento de "screening" en pacientes asintomáticos de alto riesgo es menos satisfactorio. Se han publicado muchos estudios comparándola con la flebografía principalmente en la detección de trombosis venosa en postoperados de cadera. En un reciente meta-análisis donde se han incluido 17 estudios con metodología estricta, se observó que en los estudios "nivel 1" la ultrasonografía tenía una sensibilidad del 62% y un valor predictivo positivo del 66%, concluyendo que los ultrasonidos tienen importantes limitaciones para ser utilizados para detectar trombos asintomáticos en pacientes de alto riesgo.³⁸⁰

En definitiva, la evaluación inicial y la decisión terapéutica en los pacientes sintomáticos puede hacerse en base a los resultados del dúplex venoso, el cual es considerado actualmente como el método objetivo no invasivo más exacto,^{381,382,361,383,384} teniendo en cuenta que una exploración negativa ha de ir seguida de exploraciones seriadas, al menos

dos en los siguientes ocho días (día 2 y día 8), para detectar una eventual extensión proximal de una trombosis distal no detectada por la ultrasonografía.⁸⁵

La **tomografía axial computerizada** puede detectar trombosis venosas en las venas de la pelvis y del abdomen, y se considera superior a la flebografía para visualizar las grandes venas, distinguir un trombo fresco de trombos antiguos, y para determinar la naturaleza de las anomalías adyacentes que causan compresión extrínseca de la vena.³⁸⁵

Recientes estudios han comparado la **resonancia nuclear magnética** con la flebografía,^{386,387,388} obteniendo una sensibilidad del 100% y una especificidad por encima del 96% en el diagnóstico de la trombosis venosa profunda proximal. Determina con exactitud la extensión de la trombosis dentro de las venas de la pelvis y abdomen, y es capaz de distinguir la presencia de un trombo agudo sobre una insuficiencia venosa previa, es decir, puede ser muy útil en el diagnóstico de las recurrencias.³⁸⁹ Su sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la trombosis venosa distal es aceptable,³⁸⁸ considerando algunos que puede reemplazar a la flebografía en el diagnóstico de la trombosis venosa distal.³⁹⁰ Como ventaja añadida, es un buen método para diagnosticar gran parte de las entidades que plantean diagnóstico diferencial clínico con la trombosis venosa profunda.³⁹¹

A pesar de tantas ventajas, la resonancia nuclear magnética no es apropiada para el diagnóstico rutinario de la trombosis venosa por su alto coste y su limitada disponibilidad.

Los **métodos biológicos** se basan en investigar en la sangre del paciente sustancias liberadas exclusivamente a partir del trombo. La medición de los D-dímeros plasmáticos, un producto generado por la acción de la plasmina sobre la fibrina polimerizada, es la prueba que ha sido mejor estudiada, observándose que están elevados en los pacientes con trombosis venosa. Es poco probable que un paciente sufra trombosis venosa si la concentración de D-dímeros no está elevada, pero un resultado positivo requiere la confirmación por un método más objetivo.³⁹² Nosotros hemos estudiado la utilidad de los D-Dímeros en el diagnóstico y evolución de las trombosis venosas del anciano, obteniendo resultados

favorables,³⁹³ sin embargo, otros autores discuten su utilidad en ancianos con pluripatología.³⁹⁴

Otros estudios complementarios no invasivos, escasamente evaluados, para el diagnóstico de la trombosis venosa profunda son: diferentes modalidades de pletismografía, la termografía, y otras técnicas isotópicas.

3.3.- TIPOS DE PACIENTES: ALGORITMOS PARA DIAGNOSTICO

Tras discutir las ventajas y desventajas de cada uno de los métodos actualmente disponibles para el diagnóstico de la trombosis venosa profunda, es necesario distinguir tres tipos diferentes de pacientes:³²⁹

I.- Pacientes con síntomas de un primer episodio de trombosis venosa.

II.- Pacientes con síntomas de recurrencia de una trombosis venosa.

III.- Pacientes de alto riesgo asintomáticos.

En cada uno de dichos tipos de pacientes los trombos varían en su localización y tamaño; características que influenciarán la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos de cada uno de los métodos diagnósticos descritos.

I.- Pacientes con síntomas de un primer episodio de trombosis venosa: La incidencia anual de un primer episodio de sospecha clínica de trombosis venosa ha sido estimada entre un 2 y un 3 por 1.000 de la población general. Aproximadamente, un tercio de esos pacientes sufren trombosis venosa, mientras que los restantes tienen otro tipo de procesos patológicos,³⁰⁶ ya descritos previamente. En el momento del diagnóstico de la trombosis venosa en este grupo de pacientes, en el 90% de los casos el trombo se ha extendido proximalmente. Estos trombos son grandes y obstructivos y tienen un alto riesgo de embolismo pulmonar; de hecho, aproximadamente el 50% tienen embolia de pulmón clínicamente silente.^{281,282,283,284} El seguimiento de los pacientes sintomáticos con trombosis venosa limitada a la pantorrilla ha demostrado que la extensión proximal solo tiene lugar en un quinto de los pacientes, permaneciendo localizada o resolviéndose espontáneamente en el resto.^{290,291}

Por todo lo mencionado, el método diagnóstico a utilizar en este grupo de pacientes debe ser sensible y específico para detectar trombos proximales, y si no es capaz de detectar los distales, si debe serlo para indentificar

cuando la trombosis distal se extiende a venas proximales; lo que se consigue realizando exploraciones seriadas durante los siguientes días.

EL algoritmo diagnóstico actual para este grupo de pacientes es como se representa en la figura 7.^{329,85,113,395} Ante la sospecha clínica debe realizarse una ecografía (modo-B ó dúplex venoso), y si la prueba es positiva se debe iniciar tratamiento anticoagulante, si no existe contraindicación; si fuese negativa es imprescindible llevar a cabo exploraciones seriadas, como mínimo al día siguiente y al octavo día. Si alguna de ellas fuese positiva se iniciaría tratamiento anticoagulante. Si las pruebas seriadas son negativas se descarta la trombosis venosa profunda. Si la sospecha clínica es muy alta puede realizarse una confirmación flebográfica.^{395,384} La pletismografía de impedancia clásica puede sustituir a la ultrasonografía en este tipo de pacientes, no obstante es preferible esta última.⁸⁵

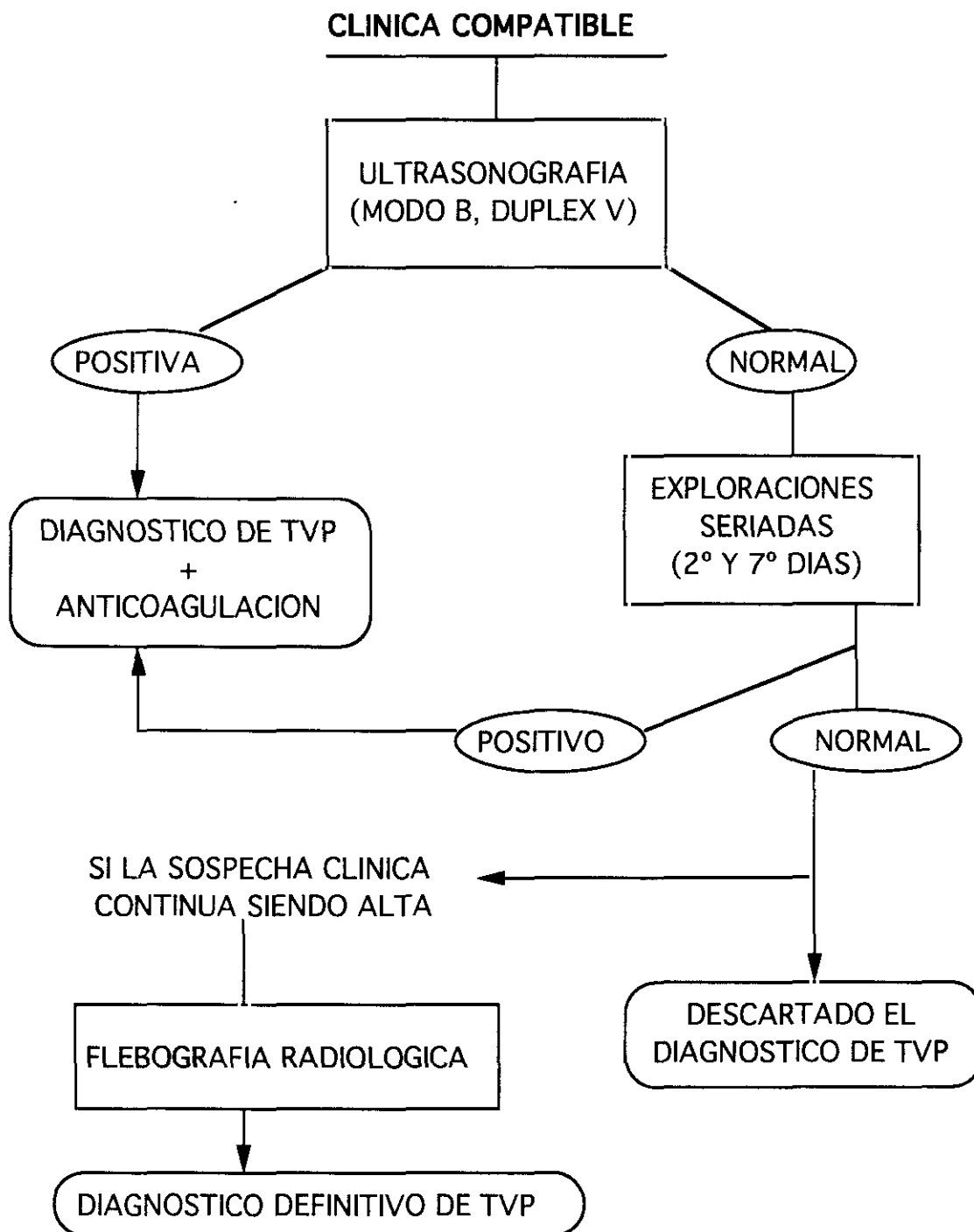
II.- Pacientes con síntomas de recurrencia de una trombosis venosa: De los pacientes con trombosis venosa objetivada que han sido tratados con anticoagulantes, aproximadamente el 10-20% presentarán síntomas y signos sugerentes de una recurrencia de la trombosis venosa durante el año siguiente al episodio inicial.^{173,396} Estos síntomas pueden estar causados por una nueva trombosis, por el síndrome posttrombótico, o por otras causas no trombóticas. La prevalencia estimada de trombosis venosa verdadera en este grupo de pacientes es del 30-40%.¹⁷³

La elección de un método para la detección de la recurrencia es muy difícil por que el resultado de la prueba puede ser todavía anormal debido al evento trombótico inicial; por tanto el diagnóstico depende de la disponibilidad de los resultados previos para poder comparar.³⁴²

La mejor estrategia evaluada para este grupo de pacientes supone la utilización combinada de la pletismografía de impedancia, del fibrinógeno radiactivo y de la flebografía. Con esta combinación, evaluada en un largo seguimiento clínico fue posible tomar la decisión clínica apropiada en el 95% de los pacientes.¹⁷³ Se ha evaluado en un estudio la utilidad de la pletismografía aisladamente,³⁹⁶ para lo que fue preciso realizar la prueba repetidamente hasta que se normalizase tras el episodio inicial. La ultrasonografía muestra anomalías persistentes en cerca del 40% de los pacientes durante un año de seguimiento.³⁹⁷ Algunos autores defienden

Figura 7

SOSPECHA CLINICA DE UN PRIMER EPISODIO DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA



la utilización del doppler color asociado o no a la ultrasonografía de compresión para la evaluación de este grupo de pacientes.^{362,382,359}

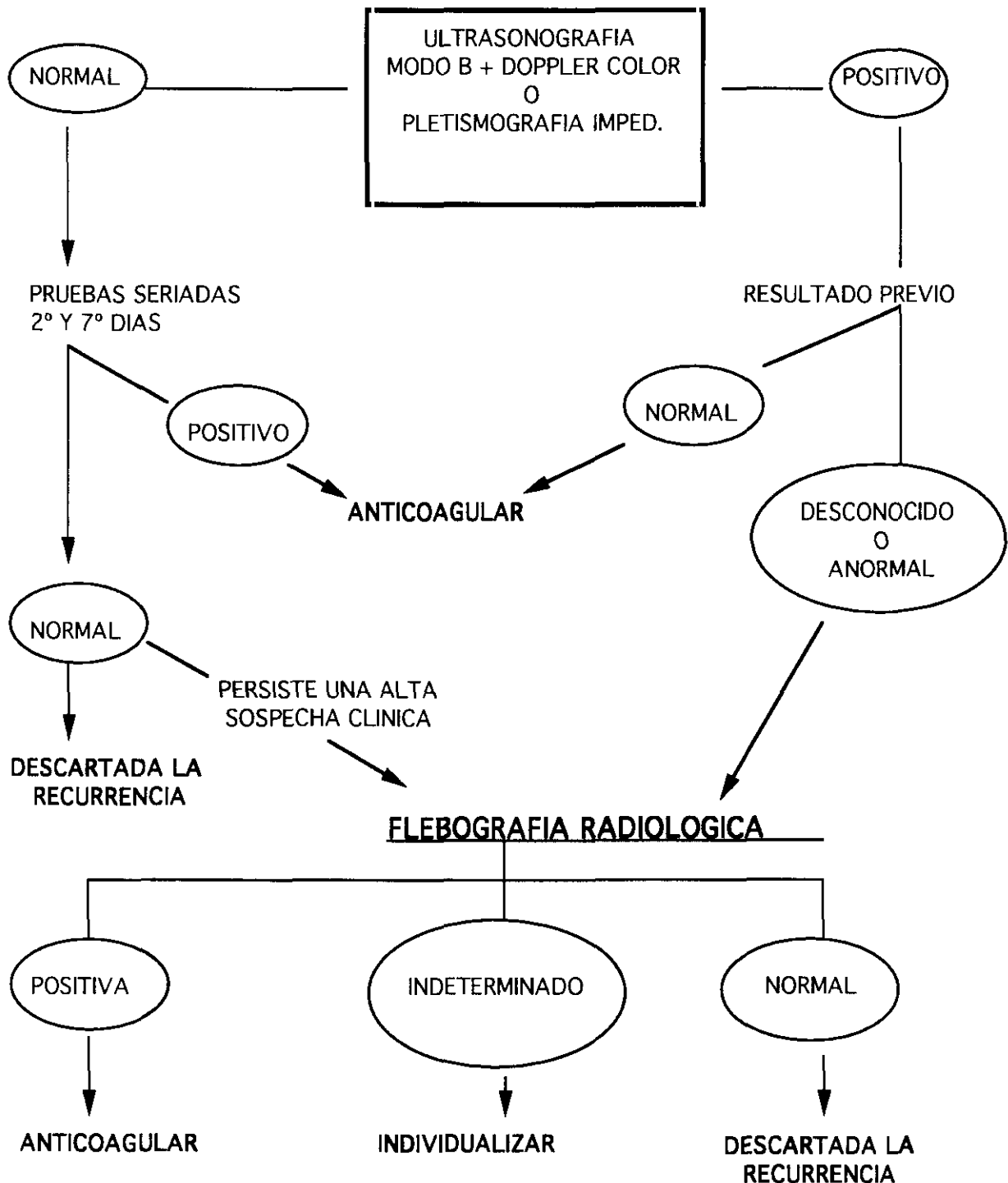
EL algoritmo diagnóstico actual para este grupo de pacientes es como se representa en la figura 8.^{329,85,113,395,173} Se utiliza la pletismografía o la ultrasonografía de manera seriada. Si se tiene constancia de que el paciente ha tenido un resultado normal antes de la valoración actual de la recurrencia y la exploración actual es anormal se indica la anticoagulación. Si desconocemos resultados previos es preciso recurrir a la flebografía, la cual con frecuencia es indeterminada, en cuyo caso, el grado de sospecha clínica indicará el proceder.

III.- Pacientes de alto riesgo asintomáticos: A pesar de una adecuada profilaxis, el 10-25% de estos pacientes desarrollan una trombosis venosa profunda, generalmente asintomática. Los trombos suelen ser pequeños y no obstructivos, y solamente en el 10-20% de los casos se localizan en el segmento venoso proximal. Si estos trombos no son detectados, continúan agrandándose y pueden dar lugar a una embolia de pulmón.

La pletismografía, incluso en combinación con el fibrinógeno radiactivo, no es una estrategia efectiva, ya que no es capaz de diagnosticar ni el 50% de las trombosis venosas, tanto proximales como distales.³⁵³ Los resultados que se han obtenido con la ultrasonografía para detectar trombos venosos proximales asintomáticos son muy variables, oscilando entre el 38 y el 100%. En meta-análisis de los estudios estrictamente diseñados, se observó para la ultrasonografía una sensibilidad del 62% y un valor predictivo positivo del 66%.³⁸⁰

En conclusión, la flebografía es el único método sensible para la detección de trombos en pacientes asintomáticos, pero su utilización rutinaria con dicho fin es inaceptable.

SOSPECHA CLINICA DE LA RECURRENCIA DE UNA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA



III .- DIAGNOSTICO DE LA EMBOLIA DE PULMON

A pesar de que la trombosis venosa y la embolia pulmonar son dos partes de la misma entidad clínica, el presente estudio está destinado a revisar la trombosis venosa profunda; pero como la embolia de pulmón complica con frecuencia la trombosis venosa profunda, es necesario describir su proceso diagnóstico actual, el utilizado en nuestro estudio prospectivo en aquellos casos en que la sospecha clínica así lo indicó.

Podríamos citar a multitud de autores para dar idea de la dificultad diagnóstica de la embolia pulmonar. En una reciente revisión del tema, Hirsh¹¹⁵ describe como menos de un tercio de los pacientes que fallecen a causa de una embolia de pulmón son diagnosticados antes de la muerte, añadiendo que para pacientes mayores de 70 años, el número de diagnosticados sería inferior al 10%.

Fue a partir de los trabajos de Hull y col.¹¹² y de los investigadores del *Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis* (PIOPED)³¹⁰ cuando empezó a clarificarse el proceso diagnóstico de la embolia de pulmón. Ambos estudios fueron diseñados para determinar la sensibilidad de la clínica y de la gammagrafía pulmonar en el diagnóstico de la embolia de pulmón tomando como referencia la arteriografía pulmonar; definiendo de este modo el valor diagnóstico de la gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión. Desgraciadamente tales enseñanzas no parecen ser tenidas en cuenta en toda su dimensión por gran parte de los clínicos.^{398,399,400}

La utilización de secuencias ordenadas de pruebas o algoritmos es muy útil en esta enfermedad,^{401,402} habiéndose demostrado un buen nivel de aceptación clínica para las pruebas necesarias en cada caso y una mejoría en el proceso de diagnóstico. Se han descrito diferentes algoritmos diagnósticos, presentando cada uno de ellos ventajas e inconvenientes, siendo la prevalencia de la embolia pulmonar en una determinada situación clínica el factor que determinará la elección de un determinado algoritmo.^{402,403} A pesar de las diferencias entre la clínica y el pronóstico de la embolia de pulmón entre la población general y los ancianos,^{124,404,327,115,395} el proceso diagnóstico una vez

sospechada la entidad es similar. La figura 9 representa el algoritmo utilizado para el diagnóstico de la embolia pulmonar en los pacientes de nuestro estudio (modificado de Hirsh¹¹⁵).

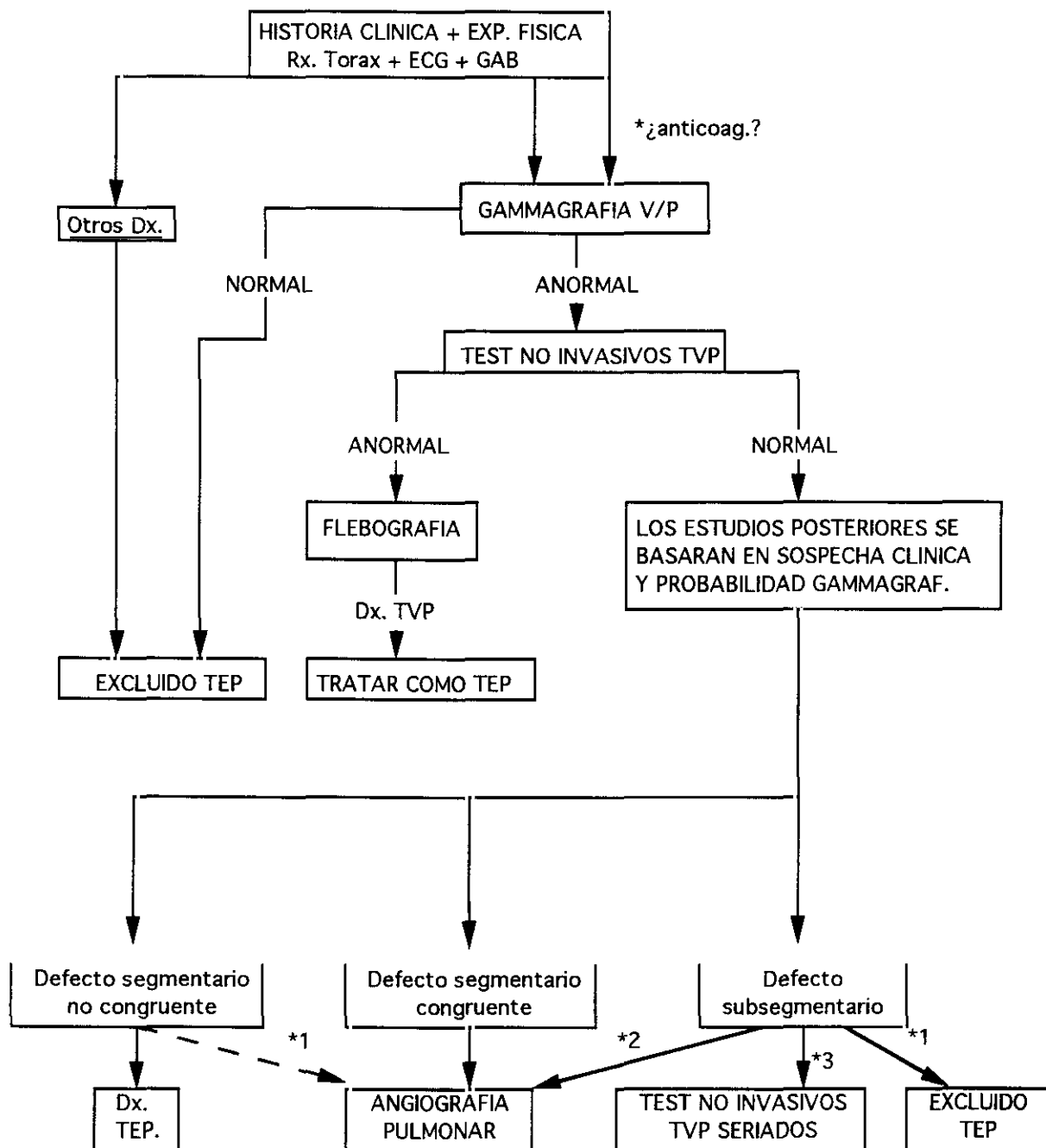
La metodología diagnóstica de la embolia de pulmón debe seguir los siguientes pasos:

- 1) Sospecha clínica de su presencia.
- 2) Determinación clínica de la probabilidad de embolia de pulmón.
- 3) Estimación gammagráfica de la probabilidad de embolia de pulmón.
- 4) Valoración conjunta clínica y gammagráfica.
- 5) Estudio invasivo o no invasivo del sistema venoso profundo de las extremidades inferiores.
- 6) Confirmación con arteriografía de los casos que lo requieran.

Tal como ocurre en la trombosis venosa, las características clínicas de la embolia de pulmón no son específicas, y pueden llegar a ser tan atípicas como una alteración aguda del comportamiento,⁴⁰⁵ sin embargo, puede sospecharse en los pacientes que se quejan de disnea, dolor pleurítico, hemoptisis, taquipnea, etc. La sospecha aumenta en presencia de factores de riesgo, cuando no hay una explicación alternativa de los síntomas, y en presencia de datos de insuficiencia cardíaca del lado derecho. Las exploraciones complementarias de rutina (gasometría arterial, radiología de tórax, electrocardiograma) son útiles para descartar que otra enfermedad cause tales síntomas. La sospecha clínica es un requisito previo imprescindible para su diagnóstico.^{121,406}

De la valoración de los síntomas, los signos, y las exploraciones complementarias de rutina, los investigadores del PIOPED consiguieron hacer una estimación clínica de la probabilidad de embolia de pulmón ("probabilidad previa"),³¹⁰ observando que es más útil para excluir que para identificar el embolismo pulmonar. La tabla 5 resume la probabilidad clínica de la embolia de pulmón según se ha descrito en el citado estudio. Previamente Hull y col.¹¹² habían descrito la probabilidad clínica apoyándose además en los resultados de la pletismografía de impedancia de las extremidades inferiores. Posteriores estudios enfatizan la valoración clínica en el diagnóstico de la embolia de pulmón^{407,408} considerándose la falta de sospecha clínica como el factor que más influye en su diagnóstico incorrecto.⁴⁰⁹ Por el contrario,

ALGORITMO DIAGNOSTICO DE LA EMBOLIA DE PULMON



*1 : Probabilidad clínica BAJA

*2 : Probabilidad clínica ALTA

*3 : Probabilidad clínica INTERMEDIA

Tabla 5

VALORACION CLINICA DE LA PROBABILIDAD DEL EMBOLISMO PULMONAR

ALTA PROBABILIDAD (80 - 100%)

Clínica compatible

Presencia de al menos un factor de riesgo

La clínica no se explica por otra enfermedad

PROBABILIDAD INTERMEDIA O INCIERTA (21 - 79%)

Cuando no está incluida en las otras categorías

BAJA PROBABILIDAD (0 - 20%)

Manifestaciones clínicas atípicas

Ausencia de factores de riesgo

La clínica tiene explicaciones alternativas

(%) indica porcentaje estimado de probabilidad de embolismo
pulmonar en cada grupo

otros autores restan importancia a la estimación de la probabilidad previa.⁴¹⁰

En definitiva, ante una clínica compatible con embolismo pulmonar, inexplicada en ese contexto por otra enfermedad y en presencia de factores de riesgo de tromboembolismo venoso, la probabilidad de embolia de pulmón es alta (80-100%). En el otro extremo, ante manifestaciones clínicas atípicas que bien pudiesen ser explicadas por otra enfermedad y en ausencia de factores de riesgo, la probabilidad de embolismo pulmonar es baja (0-20%). Aquellos casos no incluidos en las categorías anteriores tendrán una probabilidad de embolismo pulmonar intermedia o incierta (20-79%). Categorizar la sospecha clínica en estos grupos ha demostrado ser útil en el proceso de toma de decisiones cuando se combina con la gammagrafía.³¹⁰ Como se discutirá más tarde, una sospecha clínica alta mejora la especificidad de una gammagrafía pulmonar de alta probabilidad del 85% al 96%.

Ante la sospecha de embolia de pulmón debe realizarse una gammagrafía pulmonar de perfusión, la cual si es normal excluye una embolia de pulmón clínicamente significativa.^{411,412} Si es anormal se debe complementar con una gammagrafía pulmonar de ventilación y según los resultados, valorando tamaño y concordancia de los defectos de perfusión y de ventilación, se obtendrá la probabilidad gammagráfica de embolia de pulmón, la cual será alta, intermedia, baja-muy baja, o normal, según ha sido descrita en el PIOPED³¹⁰ (Tabla 6). Cuando la gammagrafía pulmonar es de alta probabilidad predice adecuadamente la embolia de pulmón en un 90%, y se acepta como diagnóstico definitivo si no parece posible otro diagnóstico alternativo; cuando es de probabilidad intermedia o baja apenas tiene valor diagnóstico.³¹⁰ Estos datos son aplicables a los pacientes ancianos.³³⁷ Recientemente los criterios gammagráficos del PIOPED han sido revisados, considerándose estos últimos más adecuados en la evaluación de la embolia de pulmón.⁴¹³ Se han confeccionado mapas de los segmentos pulmonares, los cuales tomados como referencia a la hora de interpretar los resultados gammagráficos han disminuido la variabilidad intra e interobservador.⁴¹⁴ Los programas informáticos también han sido utilizados con éxito en la interpretación de los resultados de la gammagrafía.^{415,416} Otros estudios posteriores han sido orientados a determinar de manera más exacta las probabilidades gammagráficas en pacientes pertenecientes a grupos de riesgo

Tabla 6

CRITERIOS PARA LA INTERPRETACION DE LA GAMMAGRAFIA PULMONAR (PIOPED)

ALTA PROBABILIDAD (88%)

DEFECTOS DE PERFUSION SEGMENTARIOS

- 2 ó más grandes no congruentes
- 2 ó más moderados + 1 grande (todos no congruentes)
- 4 moderados no congruentes

PROBABILIDAD INTERMEDIA (% indeterminado)

- cuando no pertenece a las otras categorías

BAJA PROBABILIDAD (20%)

- defectos de perfusión no segmentarios
- 1 defecto moderado congruente
- cualquier defecto de perfusión con una anomalía mayor en la radiografía de torax
- más de 3 pequeños no congruentes
- menos de 3 pequeños no congruentes*

NORMAL (0-4%)

- ausencia de defectos de perfusión
-

DEFECTOS SEGMENTARIOS:

grandes: > 75% de un segmento

moderados: 25 - 75% de un segmento

pequeños : < 25% de un segmento

* probabilidad muy baja

(%) indica probabilidad de embolismo pulmonar en cada grupo

Reproducido de PIOPED Investigators (ref. 310)

homogéneos,⁴¹⁷ y a valorar particularmente criterios gammagráficos poco establecidos.⁴¹⁸ La figura 10a muestra una gammagrafía pulmonar de alta probabilidad y la figura 10b una de probabilidad indeterminada.

A este nivel de desarrollo diagnóstico, son útiles las pruebas de diagnóstico objetivo de la trombosis venosa profunda (pletismografía, ultrasonografía, flebografía) ya que si se demuestra una trombosis venosa profunda la posibilidad de embolia pulmonar es muy alta y el paciente ha de ser tratado de su enfermedad tromboembólica.^{112,121,112,419,420} La confirmación objetiva de la presencia de una trombosis venosa profunda supone la indicación de anticoagular, pero no necesariamente establece el diagnóstico de embolia de pulmón; si se inicia el tratamiento en base a esta evidencia debe hacerse un estrecho seguimiento de la patología respiratoria del paciente para evitar que otra enfermedad pulmonar pase desapercibida.^{421,112} Si las pruebas de diagnóstico objetivo de la trombosis venosa profunda son negativas, suele ser necesaria la realización de una arteriografía pulmonar para clarificar el diagnóstico, ya que el 30% de los pacientes con embolia de pulmón demostrada por arteriografía tienen una exploración flebográfica normal en ambas extremidades inferiores.^{112,411}

En la tabla 7 se muestra el proceso diagnóstico basado en la combinación de la impresión clínica y de la probabilidad gammagráfica, modificado de la expuesta por Hirsh¹¹⁵ tomada de los datos de Hull y col.¹¹² y de los investigadores del PIOPED.³¹⁰ A la vista de lo descrito y aceptando una posibilidad de error del 12-20% para un diagnóstico falso positivo y un error del 2-6% para un falso negativo, podemos excluir o diagnosticar la embolia de pulmón sin otro tipo de estudio adicional en el 29%³¹⁰ al 41%¹¹² de los pacientes. El número de falsos positivos se reduce a menos del 5% cuando solo se acepta el diagnóstico de embolia de pulmón en presencia de alta probabilidad clínica y gammagráfica. El número de falsos negativos se reduce aun más utilizando pruebas diagnósticas objetivas seriadas de trombosis venosa profunda. Los resultados preeliminares de un estudio todavía en curso (PISA-PED) indican por el contrario, que la embolia pulmonar puede ser diagnosticada de manera no invasiva en el 79% de los casos.⁴²²

En todos los casos no concluyentes (tabla 7) es preciso llevar a cabo una arteriografía pulmonar para clarificar el diagnóstico. La arteriografía pulmonar es la prueba más fiable para el diagnóstico de la embolia de

Figura 10 a

**GAMMAGRAFIA PULMONAR DE
PERFUSION:
RESULTADO DE ALTA PROBABILIDAD**



Figura 10b

**GAMMAGRAFIA PULMONAR DE PERFUSION:
RESULTADO DE PROBABILIDAD
INDETERMINADA**

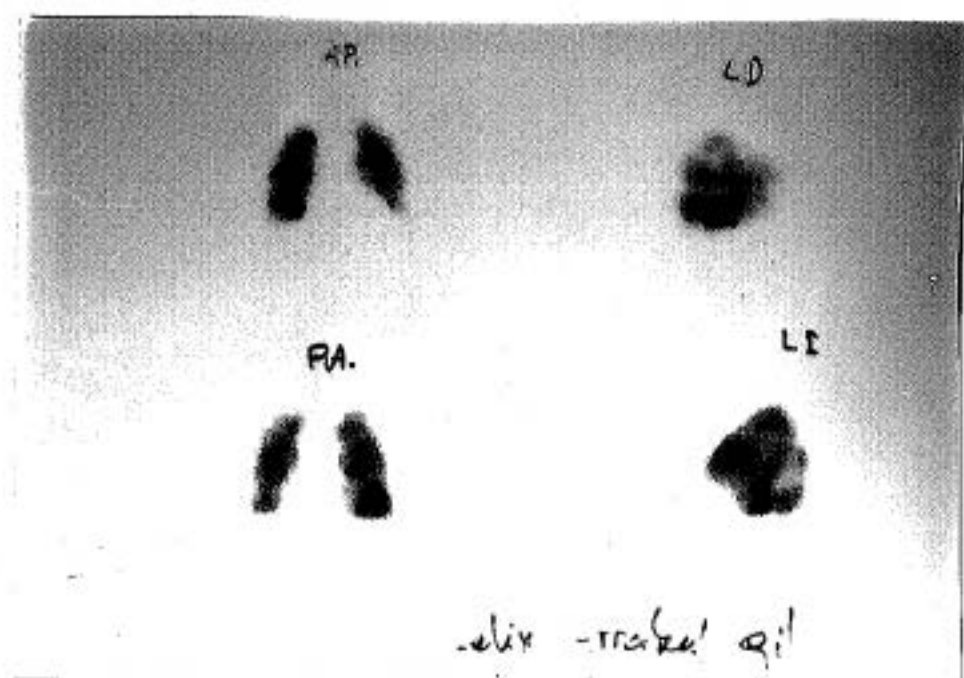


Tabla 7

**ENFOQUE DIAGNOSTICO DE LA EMBOLIA DE PULMON
BASADO EN LA PROBABILIDAD CLINICA
Y GAMMAGRAFICA**

PROBABILIDAD CLINICA	PROBABILIDAD GAMMAGRAFICA	PROCEDER
ALTA	ALTA	Dx. de TEP
INTERMEDIA	ALTA	Dx. de TEP
BAJA	BAJA	Descartado el TEP
BAJA	ALTA	Angiografía Pulmomar
ALTA	INTERM / BAJA	Angiografía Pulmonar
BAJA / INTERM	INTERMEDIA	Angiografía Pulmonar o pruebas seriadas TVP
INTERMEDIA	BAJA	Angiografía Pulmonar o pruebas seriadas TVP

pulmón y la que se toma como patrón para validar las pruebas no invasivas. Los únicos criterios diagnósticos son la identificación de un defecto de repleción intravascular o la interrupción brusca de una rama arterial.^{423,424} Las complicaciones varían de unos estudios a otros. De los pacientes del PIOPED sometidos a arteriografía pulmonar sufrieron complicación letal el 0.5%, complicaciones importantes no letales el 1%, complicaciones menores el 5%; destacando la aparición de disfunción renal en el 1% de los pacientes, casi todos ellos ancianos.⁴²⁵ Otros autores describen morbilidad por debajo del 1% y mortalidad del 0.01%.¹¹⁴ La arteriografía pulmonar ha sido poco utilizada en los ancianos por miedo a una mayor frecuencia de complicaciones. Únicamente es más frecuente en los ancianos la aparición de cierto grado de insuficiencia renal tras la realización de una arteriografía pulmonar;^{337,425} sin embargo, el resto de complicaciones son similares a las de la población general.^{426,337} La arteriografía pulmonar es el único método diagnóstico en aquellos pacientes donde la gammagrafía pulmonar ofrece un bajo rendimiento diagnóstico; lo que tiene lugar en aquellos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en los cuales solamente la alta probabilidad gammagráfica tiene cierto valor predictivo,⁴²⁷ así como en los pacientes cuya radiografía de tórax muestra un derrame pleural y sobre todo una consolidación parenquimatosa.⁴²⁸

Otros métodos diagnósticos cada vez más utilizados en el diagnóstico de la embolia de pulmón, aunque no del todo clínicamente validados, son la ecocardiografía tanto transtorácica^{429,430} como transesofágica⁴³¹ y la determinación de los D-dímeros en plasma.⁴³²

VIII .- TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

Cuando el tromboembolismo venoso es adecuadamente diagnosticado y tratado no suele ser letal y las recurrencias son poco frecuentes, siendo la enfermedad subyacente la que determina el pronóstico.⁴³³

El tratamiento de la trombosis venosa y de la embolia de pulmón es el mismo. En un paciente con trombosis venosa profunda proximal los objetivos del tratamiento son la prevención de la embolia pulmonar y la restauración del flujo venoso y de la función valvular para prevenir el síndrome posttrombótico.³⁴² En pacientes con trombosis venosa distal los objetivos son similares, no obstante en esta localización las indicaciones terapéuticas están aun sujetas a debate, habiendo demostrado un estudio² que estos pacientes también se benefician de la anticoagulación.. En un estudio clásico, en la actualidad irreplicable por motivos éticos, ninguno de los pacientes diagnosticados de embolia de pulmón tratados con anticoagulantes falleció, y si lo hicieron el 26% de los pacientes no anticoagulados.⁴³⁴ Por contra, un estudio reciente no encuentra que la anticoagulación tenga efecto sobre el pronóstico de trombosis venosa en pacientes que puedan movilizarse desde el primer día;⁴³⁵ resultados que actualmente no merecen más consideración que la puramente anecdótica.

1.- TRATAMIENTO EN FASE AGUDA O INICIAL

El tratamiento de la trombosis venosa profunda debe iniciarse con un anticoagulante de efecto inmediato, es decir, con heparina,⁴³⁶ a las dosis adecuadas.⁴³⁷ Si no se alcanza el adecuado nivel de anticoagulación (1.5 a 2.5 veces el valor control) en las primeras 24 horas de tratamiento el riesgo de recurrencias aumenta unas 15 veces.^{437,438} El tratamiento del tromboembolismo venoso exclusivamente con anticoagulantes orales, sin la administración inicial de heparina es inaceptable ya que da lugar a recurrencias en un 20% de los pacientes.⁴³⁶

La heparina puede administrarse por vía intravenosa, preferentemente en infusión continua, o por vía subcutánea. Ambas vías de administración son equivalentes cuando utilizamos dosis que consiguen un tiempo parcial de tromboplastina activada en el rango terapéutico (1.5 a 2.5 veces el valor

control), tanto respecto a efectividad terapéutica como a efectos secundarios.^{439,440} Un meta-análisis realizado en 1992 indica que la heparina, tanto cálcica como sódica, administrada por vía subcutánea en dos dosis diarias es más efectiva y al menos tan segura como cuando se administra en perfusión continua intravenosa.⁴⁴¹ La vía intravenosa intermitente es igualmente efectiva para evitar la recurrencia del tromboembolismo venoso, sin embargo parece ser menos segura;⁴⁴² algunos estudios han demostrado una mayor incidencia de hemorragias (14% contra 6%) utilizando la vía intravenosa intermitente.⁴⁴³ La necesidad de utilizar una dosis total superior de heparina para mantener una anticoagulación en límites terapéuticos cuando es administrada por vía intravenosa intermitente es lo que contribuye a una mayor frecuencia de complicaciones hemorrágicas. La vía intravenosa continua hace necesaria la hospitalización, predispone a sepsis adquiridas por la vía de infusión, favorece la inmovilidad prolongada,⁴⁴¹ y es la que supone un mayor coste económico.⁴⁴⁴ Con cualquiera de los tres métodos es crucial la administración de la dosis inicial de heparina, principalmente cuando utilizamos la vía subcutánea, pues no se obtiene un nivel de anticoagulación suficiente en las primeras 24 horas a no ser que se utilicen dosis iniciales de al menos 17.000 U cada 12 horas.^{437,439} Independiente de la vía de administración elegida es prudente iniciar la anticoagulación con un bolo intravenoso de 5.000 U.⁴⁴⁵

La incidencia de recurrencias y de complicaciones hemorrágicas durante el tratamiento con heparina y durante los siguientes tres meses de tratamiento con anticoagulantes orales se ha conocido principalmente tras los resultados de los estudios de los grupos de Hull^{437,446} y Gallus⁴⁴⁷. Los tres estudios incluyeron un total de 523 pacientes. El tratamiento se inició con un bolo intravenoso de heparina de 5.000 U, seguido de una dosis total diaria de 28.000 a 40.000 U. La dosis fue ajustada para mantener la actividad parcial de tromboplastina activada en el rango terapéutico, el seguimiento fue prospectivo y el diagnóstico de recurrencia fue determinado por pruebas objetivas. La incidencia de tromboembolismo venoso recurrente durante los tres meses ha variado entre el 4.7% y el 7.1%. La incidencia de hemorragias mayores durante el tratamiento con heparina ha estado entre el 1.6% y el 7.1% (media del 3.8%), y la incidencia de embolismo pulmonar fatal fue nula. En el estudio italiano⁴³⁹ que compara la administración subcutánea e

intravenosa de la heparina se observa que la dosis diaria total de heparina es mayor cuando se utiliza la vía subcutánea, mientras que la anticoagulación obtenida es menor durante el primer día. La incidencia de embolismo pulmonar clínicamente significativo fue del 1.5% en los pacientes con vía de administración subcutánea, y del 2.8% en el grupo de infusión intravenosa; sufriendo hemorragia mayor el 3.8% y el 6.5% respectivamente.

Se ha descrito un protocolo de anticoagulación, clínicamente validado en un estudio prospectivo,⁴⁴⁸ en el cual la anticoagulación se administró en infusión continua, comenzando con una dosis de aproximadamente 31.000 U en 24 horas después de un bolo inicial de 5.000 U, ajustando la dosis según dicho protocolo (Tabla 8). En el 82% de los pacientes se consiguió una actividad parcial de tromboplastina activada en el rango terapéutico a las 24 horas y en el 91% a las 48 horas. La dosis media de heparina para conseguir anticoagulación terapéutica ha sido de 32.903 U cada 24 horas.

La práctica clásica de mantener la anticoagulación con heparina durante 7 a 10 días seguido de un periodo de solapamiento con anticoagulantes orales de 4 a 5 días ha cambiado recientemente a raíz de los resultados de dos estudios en pacientes con trombosis venosa proximal.^{447,446} En ambos estudios, la incidencia de recurrencias y de complicaciones hemorrágicas fueron similares en el grupo que se utilizó un periodo breve de heparina (4 a 5 días) que en el que se utilizó un curso prolongado (9 a 10 días). El tratamiento con heparina durante 4-5 días presenta como principales ventajas el requerir una menor estancia hospitalaria, lo que supone una disminución del coste,⁴⁴⁴ y un menor riesgo de inducir trombocitopenia.^{449,450} La pauta corta de tratamiento es el proceder actual de elección en el tromboembolismo venoso,^{4,342} no obstante esta recomendación puede no ser adecuada en aquellos pacientes con trombosis venosa ileofemoral masiva y para los pacientes con embolismo pulmonar masivo,^{46,445} puesto que fueron excluidos de un estudio⁴⁴⁷ y representaron una mínima proporción en el otro.⁴⁴⁶

Recientemente, las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) han sido evaluadas en el tratamiento inicial de la trombosis venosa profunda^{99,100,101,102,103,104,105} y de la embolia de pulmón no masiva,¹⁰⁶ resultando que su administración subcutánea en dosis fijas determinadas por el peso del paciente, sin controles de coagulación, es tan efectiva como lo es la heparina convencional para evitar la extensión de un trombo

Tabla 8

PROTOCOLO PARA EL AJUSTE DE LAS DOSIS DE HEPARINA

TPTA (s)	REPETIR BOLO (U)	PARAR PERFUSION (min)	CAMBIAR RITMO PERFUSION mL/h (U por 24 h)	PROXIMO CONTROL TPTA
<50	5000	0	+3 (+2880)	6h
50-59	0	0	+3 (+2800)	6h
60-85	0	0	0 (0)	día siguiente
86-95	0	0	-2 (-1920)	día siguiente
96-120	0	30	-2 (-1920)	6h
>120	0	60	-4 (-3840)	6h

TTPA: Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada

U: Unidades

s: segundos

h: horas

Comenzar con bolo de 5000 U endovenoso y seguir con una perfusión continua de 32000 U en 24 h, (40 U / mL). Se realiza el primer TTPA a las 6 h del bolo inicial. El ajuste de dosis se hace como indica la tabla.

Reproducido de Cruickshank, M.K. y Col. (ref. 448)

existente,¹⁰³ para evitar recurrencias,^{100,101} y con una incidencia de hemorragias similar o incluso menor.¹⁰¹ Todas estas investigaciones indican que las HBPM administradas por vía subcutánea pueden reemplazar a la heparina no fraccionada (HNF) intravenosa en el tratamiento inicial de la trombosis venosa. No requieren control de laboratorio, y simplifican el tratamiento de la enfermedad tromboembólica, siendo este posible en el medio extrahospitalario.^{66,107,108} En un meta-análisis llevado a cabo en 1994 en el cual se evaluaron los resultados de 16 estudios randomizados que comparaban la eficacia y seguridad de las HBPM respecto a la heparina no fraccionada en el tratamiento inicial de la trombosis venosa en un total de 2.045 pacientes, se observó una ventaja significativa a favor de las HBPM en la reducción del tamaño del trombo, y una tendencia no significativa, también favorable a las HBPM, cuando se valoran recurrencias, hemorragias y mortalidad total.⁴⁵¹

En el momento actual los datos obtenidos para una determinada HBPM no pueden ser extrapolados a las otras.⁶⁶ Otros aspectos de las HBPM serán discutidos exhaustivamente en el capítulo dedicado a estos fármacos.

2.- TRATAMIENTO A LARGO PLAZO O PROFILAXIS SECUNDARIA

Una vez que los pacientes con trombosis venosa profunda reciben dosis adecuadas de heparina durante un mínimo de 5 días, deben continuar tratamiento con anticoagulantes orales; la incidencia de recurrencias durante los siguientes tres meses sin dicho tratamiento es del 25% , pero menor del 4% cuando se mantiene el paciente anticoagulado durante ese periodo.^{1,2} El tratamiento con antagonistas de la vitamina K por vía oral (warfarina, acenocumarol...) es actualmente el tratamiento convencional,^{4,5,6,7,8} sin embargo, otra modalidad terapéutica, la heparina subcutánea en dosis ajustadas para mantener una actividad parcial de tromboplastina activada de una y media veces el control, es igualmente efectiva y con menos complicaciones hemorrágicas.³⁴

Los anticoagulantes orales son derivados químicos de la 4-hidroxycumarina. Se absorben con facilidad en el intestino y son transportados por la sangre unidos a la albúmina. Se metabolizan en el hígado y se eliminan en forma hidroxilada por la orina. En América, países anglosajones y escandinavos se utiliza preferentemente la warfarina, mientras que en el resto de Europa, incluido España, se

prefiere el acenocumarol.⁴⁵² Su mecanismo de acción es similar, suprimiendo la carboxilación de los residuos de ácido glutámico dependientes de la vitamina K en las proteínas precursoras de los factores de la coagulación.⁴⁵³ Por el contrario, su farmacocinética es diferente, así, la vida media de la warfarina (30-80 horas) es mayor que la del acenocumarol (10 horas).⁴⁵⁴ Estas características se ven reflejadas en el tiempo necesario para la recuperación de la coagulación sanguínea tras la supresión del medicamento, siendo de unos dos días para el acenocumarol y de 3-5 días para la warfarina; del mismo modo, para mantener una anticoagulación estable a lo largo del día es preferible uno con vida media superior al intervalo entre las dosis.⁴⁵²

Estudios randomizados han dejado claro que los anticoagulantes orales son efectivos para prevenir las recurrencias del tromboembolismo venoso cuando se administran después de un periodo corto de anticoagulación con heparina,^{1,2} y que un régimen de baja intensidad de anticoagulación (INR de 2.0 a 3.0) es tan efectivo y mucho más seguro que un régimen intenso de anticoagulación (INR de 3.0 a 4.5).¹³

El régimen de intensa anticoagulación (INR de 2.5 a 4.5) de un estudio dio lugar a un 21% de hemorragias clínicamente significativas.¹ Por el contrario en otro estudio, la heparina subcutánea en dosis ajustadas para mantener el tiempo parcial de tromboplastina en una y media veces el valor control, causó menos sangrados y fue igual de efectivo.³⁴ Por tanto, se llevó a cabo otro estudio para determinar si una pauta de anticoagulación oral menos intensa era efectiva en la prevención de las recurrencias pero con un menor riesgo de hemorragias;¹³ de los pacientes tratados con pauta de moderada intensidad (INR de 2.0 a 2.5) la incidencia de hemorragias ha sido del 4%, mientras que en los tratados con un régimen intenso de anticoagulación (INR de 2.5 a 4.5) la incidencia de hemorragias ha estado en el orden del 22%. Ambos tratamientos fueron igual de efectivos, con una incidencia de recurrencias de aproximadamente el 2%.

De acuerdo con los trabajos previamente mencionados, actualmente se recomienda mantener un INR entre 2.0 y 3.0 para el tratamiento del tromboembolismo venoso.^{4,8,342} Los análisis coste-efectividad de las diferentes modalidades de profilaxis secundaria sugieren que el régimen moderado de anticoagulación oral (INR entre 2.0 y 3.0) es el proceder terapéutico de elección.^{9,455}

La duración óptima del tratamiento anticoagulante oral todavía no está del todo clarificada. En ausencia de datos definitivos, los pacientes que sufren una trombosis venosa profunda reciben tratamiento anticoagulante oral entre 3 y 6 meses. Se han utilizado periodos más cortos de tratamiento, observándose en algún estudio que pautas de menor duración (seis semanas) son suficientes en pacientes con un primer episodio de trombosis venosa y con factores de riesgo reversibles.¹⁵ Estudios más recientes y mejor diseñados,^{456,457} han evaluado en profundidad este problema. En el primer estudio⁴⁵⁶ la proporción de recurrencias fue del 7.8% en los pacientes tratados durante 4 semanas y del 4% entre los tratados durante 12 semanas. Independientemente de la duración de la anticoagulación, solo uno de 116 pacientes con tromboembolismo venoso postoperatorio (0.86%) ha sufrido recurrencia. En los 506 pacientes con trombosis venosa de otra etiología, apareció recurrencia en el 4% cuando eran tratados durante 12 semanas y en el 9,1% cuando el tratamiento duraba 4 semanas. Solamente el 1% de todos los pacientes ha sufrido embolia de pulmón fatal. De estos resultados se concluye que cuando la trombosis venosa aparece como complicación postoperatoria es suficiente un ciclo de tratamiento de cuatro semanas, pero en aquellos pacientes que no tienen un factor de riesgo reversible claramente definido la anticoagulación debe durar al menos tres meses. En el estudio de Schulman y col.⁴⁵⁷ publicado en 1995, de excelente metodología, 897 pacientes con un primer episodio de trombosis venosa profunda, tras ser anticoagulados con heparina durante al menos 5 días, han sido posteriormente randomizados a tratamiento con anticoagulantes orales durante 6 semanas o durante 6 meses, manteniendo un INR de 2.0 a 2.85. La incidencia de recurrencias durante un seguimiento de dos años ha sido del 18.1% en el grupo de 443 pacientes tratados durante seis semanas, y del 9.5% en el grupo de 454 pacientes tratados durante 6 meses ($p < 0.001$). La frecuencia de hemorragias ha sido baja, y sin diferencia entre los grupos. No se constató más que un 0.6% de recurrencias fatales, sin diferencia entre los dos grupos. La mayoría de las recurrencias, en ambos grupos, acontecieron al suspender el tratamiento. La incidencia de recurrencias a los dos años fue mucho menor (6.6%) en los pacientes con factores de riesgo temporales, respecto a la de los pacientes con factores de riesgo perennes (18%).

A la vista de dichos resultados, se concluye que es suficiente un periodo de tratamiento de cuatro a seis semanas en los pacientes con factores de riesgo reversibles. Por el contrario, en el resto de los pacientes debe mantenerse el tratamiento entre 3 y seis meses. En este momento no hay datos que justifiquen el tratamiento indefinido en los pacientes con tromboembolismo venoso idiopático.⁴⁵⁸ Solamente en los pacientes con cáncer, con episodios recurrentes de trombosis venosa idiopática, y con trombofilia hereditaria, podrían ser candidatos a recibir anticoagulación por periodo indefinido.⁴⁵⁸ Los pacientes con el síndrome del anticuerpo-antifosfolípido también deben ser anticoagulados por tiempo indefinido.⁴⁵⁹

3.- OTRAS MODALIDADES TERAPEUTICAS

Aparte del tratamiento convencional del tromboembolismo venoso previamente descrito, existen otras modalidades terapéuticas con indicaciones más o menos definidas.

3.1.- TRATAMIENTO TROMBOLITICO

El tratamiento trombolítico de la trombosis venosa profunda ofrece como principal ventaja la posible disolución del trombo dentro del sistema venoso profundo, restaurando la permeabilidad y preservando la función valvular, con lo que se reduciría la incidencia y severidad del síndrome posflebítico.⁴⁶⁰ De la revisión de 13 estudios diseñados para comparar el tratamiento anticoagulante con el fibrinolítico en 591 pacientes,⁴⁶¹ se observó que de los tratados con heparina en el 4% se había producido lisis significativa o completa, en el 14% la lisis había sido parcial y en el 82% no se había producido modificación alguna o habían empeorado. De los tratados con fibrinólisis en el 45% se había producido lisis significativa o completa, en el 18% la lisis había sido parcial y en el 37% no se había producido modificación alguna o habían empeorado. El seguimiento a largo plazo demostró que en los pacientes con lisis del coágulo la incidencia del síndrome posttrombótico era menor. Un meta-análisis de estudios que habían comparado la estreptokinasa con la heparina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda,⁴⁶² se observó una reducción de la masa del coágulo con una frecuencia 3.7 veces mayor con estreptokinasa que con heparina; sin embargo, la frecuencia de hemorragias era 2.9 veces mayor en el grupo de tratamiento trombolítico.

La más reciente revisión de los estudios con mejor metodología que habían comparado el tratamiento de la trombosis venosa profunda con estreptokinasa y con heparina,⁴⁶³ ha revelado una lisis completa de los trombos en el 70% de los pacientes tratados con estreptokinasa, con una permeabilidad del vaso conservada a largo plazo en el 41% y con una función valvular también preservada a largo plazo del 49%, comparado con valores del 4% y del 15% respectivamente en los tratados con heparina.

A pesar de estos beneficios teóricos, clínicamente difíciles de confirmar, la trombolisis no ofrece más ventajas que la anticoagulación en la prevención de la embolia de pulmón,⁴⁶⁴ y da lugar al doble de complicaciones hemorrágicas,⁴⁶⁵ incluido un riesgo 2 a 4 veces mayor de hemorragia intracraneal,⁴⁶⁶ sobre todo en ancianos,^{467,468} por lo que debe ser utilizada solamente en casos seleccionados, actualmente sin definición precisa.⁴ Recientemente se ha analizado la utilidad del tratamiento con trombolíticos respecto del tratamiento con heparina, observándose la supremacía de este último.⁴⁶⁹

La fibrinólisis dirigida por catéter es una buena alternativa cuando se decide utilizar este tratamiento en la trombosis venosa profunda.^{470,460}

La utilidad de la fibrinólisis en la embolia de pulmón está mejor definida, siendo actualmente el tratamiento de elección en los pacientes con embolia de pulmón masiva e inestabilidad hemodinámica.^{4,471,472}

3.2.- TRATAMIENTO QUIRURGICO

Los beneficios potenciales de la trombectomía venosa en el tratamiento de la trombosis venosa aguda han sido descritos anecdóticamente, por lo que antes de poder definir sus indicaciones deben ser evaluados en estudios clínicos controlados.³⁴² En un estudio de cirugía vascular se ha observado una tendencia, aunque no estadísticamente significativa, al mejor pronóstico en aquellos pacientes con trombosis venosa profunda extensa, cuando la intervención se realizaba antes del tercer día de síntomas.⁴⁷³ La trombectomía quirúrgica ha sido recomendada para el tratamiento de la flegmasia cerúlea dolens, un estado de extensa oclusión venosa con compromiso de la circulación arterial, en la cual cualquier mejoría en el retorno venoso podría salvar el miembro.^{318,474} En definitiva, el tratamiento quirúrgico de la trombosis venosa profunda debe reservarse para aquellos casos en que la viabilidad de un miembro se

vea comprometida por una trombosis venosa ileofemoral.⁴⁷⁵ En la embolia de pulmón, la embolectomía quirúrgica está indicada en caso de inestabilidad hemodinámica cuando hay contraindicación para la trombolisis o cuando esta ha fracasado.⁴⁷¹

3.3.- ACTUACION SOBRE LA VENA CAVA INFERIOR

La principal indicación de la interrupción de la vena cava es la contraindicación para la anticoagulación o complicación de la misma, en un paciente con trombosis venosa profunda o de alto riesgo para sufrirla.⁴⁷¹ Se han descrito muchas otras indicaciones una vez conocida su efectividad y seguridad,⁴⁷⁶ e incluso se ha recomendado su uso liberalizado.⁴⁷⁷ Es considerado por algunos como el proceder de elección en pacientes con cáncer avanzado,⁴⁷⁸ particularmente con metástasis,⁴⁷⁹ en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica,⁴⁸⁰ e incluso se ha utilizado como proceder de elección en los ancianos.⁴⁸¹

Desde otro punto de vista, estos procedimientos no son de elección para evitar el embolismo pulmonar en pacientes de alto riesgo sin contraindicación para anticoagular,⁴⁸² y algunos estudios mencionan como una de las principales complicaciones en el manejo del tromboembolismo venoso a las derivadas de la utilización de estos dispositivos.⁴⁸³ En publicaciones recientes,^{484,215} se observa que la utilización de estos dispositivos ronda el 15% de los pacientes con tromboembolismo venoso.

El método más popular, y con el que se han realizado los estudios previamente descritos, es el filtro desarrollado por Greenfield, no obstante existen muchos otros dispositivos,⁴⁸⁵ disponiendo incluso de filtros para utilización transitoria.⁴⁸⁶

IX .- HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

El interés en las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) como agentes antitrombóticos potenciales, parte de observaciones realizadas en los años setenta de que fracciones de bajo peso molecular obtenidas a partir de preparaciones de heparina estándar o heparina no fraccionada (HNF), perdían progresivamente su capacidad de prolongar el tiempo parcial de tromboplastina activada mientras que mantenían su capacidad de inhibir el factor Xa.^{487,488} Desde entonces se ha ido aclarando el mecanismo responsable del diferente perfil anticoagulante de las HBPM y de las HNF, al mismo tiempo que se han ido descubriendo otras diferencias clínicamente importantes.^{489,490,491,65,36,492,493,494,495,44,496}

1.- PROPIEDADES BIOFISICAS Y EFECTO ANTICOAGULANTE DE LAS HEPARINAS

La heparina fue descubierta en 1916 por McLean, un estudiante de medicina que estudiaba la presencia de una sustancia coagulante en el hígado.⁴⁹⁷ En 1939, Brinkhous y col. demostraron que la actividad anticoagulante de la heparina requería un cofactor plasmático, al que denominaron cofactor de heparina. En 1968, Abildgaard caracterizó ese cofactor como antitrombina III. Durante la década de los setenta se determinó el mecanismo de interacción entre la antitrombina III y la heparina. El centro activo serina de la trombina y de otros enzimas de la coagulación son inhibidos por el centro reactivo arginina de la molécula de antitrombina III. La heparina se une a los grupos lisina de la antitrombina III,⁴⁹⁸ lo que da lugar a un cambio de conformación en el centro reactivo arginina,⁴⁹⁹ convirtiendo la antitrombina III en un inhibidor rápido del sistema de la coagulación, al acelerar su capacidad de inactivar la trombina (factor IIa) y los factores Xa y IXa.⁵⁰⁰ De dichos enzimas, la trombina es la más sensible a la inhibición por la heparina, por que la antitrombina III inhibe la trombina más rápidamente que lo hace con el factor Xa,⁴³ y por que el factor Xa esta protegido de la inhibición por el complejo antitrombina III-heparina cuando está unido a los fosfolípidos en el complejo protrombinasa.⁵⁰¹ La heparina potencia la inhibición de la trombina ya que sirve como molde para que la

antitrombina III y la trombina se unan y formen un complejo terciario;⁵⁰² por el contrario, la aceleración de la inactivación del factor Xa por la heparina no requiere la formación de un complejo terciario, siendo solamente necesaria la unión de la heparina a la antitrombina III.⁵⁰² Las moléculas de heparina con menos de 18 sacáridos (peso molecular < 5.400) son incapaces de ligar simultáneamente la trombina y la antitrombina III, por lo que no pueden acelerar la inhibición de la trombina, pero retienen la capacidad de catalizar la inhibición del factor Xa por la antitrombina III.^{503,39} La figura 11 esquematiza el mecanismo de acción de la HNF y de las HBPM. La actividad anticoagulante de la heparina depende del peso molecular de la fracción sacárida determinada, tal como se expresa en la tabla 9, adaptada de Lane y col.⁴⁵ La actividad anticoagulante de la heparina está también mediada por un segundo cofactor plasmático, el cofactor II de la heparina. Este efecto anticoagulante es específico para la trombina, no requiere el pentasacárido de alta afinidad por la trombina, pero precisa de una longitud de cadena de al menos 24 monosacáridos (aproximadamente un peso molecular de 7.200).

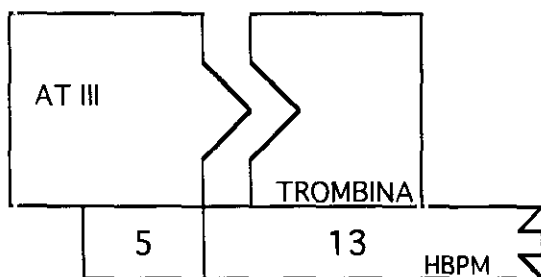
Tanto la HNF como las HBPM son glucosaminoglucanos formados por residuos alternos de D-glucosamina y un ácido urónico, tanto el ácido glucónico como el ácido idurónico. La heparina (HNF) es una mezcla heterogénea de polisacáridos sulfatados con peso molecular que varía entre 3.000 y 30.000, con un peso molecular medio de 15.000. Solamente un tercio de la heparina contiene un pentasacárido con una secuencia de alta afinidad por la antitrombina III, siendo esta la fracción responsable de la mayor parte de su efecto anticoagulante.⁴⁸⁷ Los restantes dos tercios, a las concentraciones terapéuticas, tienen una actividad anticoagulante mínima, pero a altas concentraciones catalizan el efecto antitrombótico del cofactor II de la heparina.⁵⁰⁴

Las HBPM son fragmentos de la heparina estándar generados por despolimerización química o enzimática.^{35,36} La despolimerización de la heparina da lugar a una pérdida parcial de la actividad catalítica, menguando su capacidad de catalizar la inhibición de la trombina mucho más que la de catalizar la inhibición del factor Xa.³⁵ La despolimerización puede llevarse a cabo por cualquiera de los siguientes métodos (tabla 10): tratamiento con ácido nitroso, rotura enzimática por

Figura 11

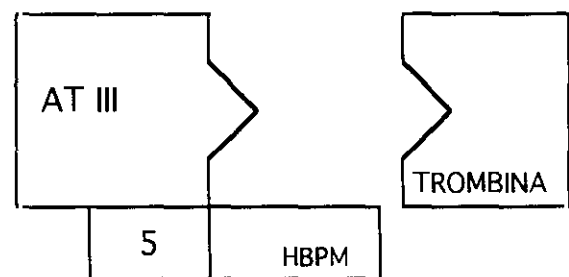
MECANISMO DE ACCION DE LA HEPARINA Y DE LAS HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

FRACIONES QUE CONTIENEN 18
O MAS UNIDADES SACARIDAS

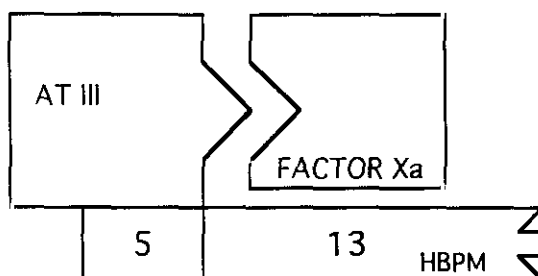


INHIBICION DE LA TROMBINA

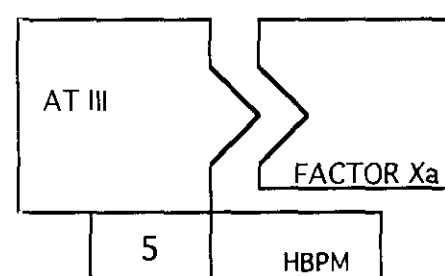
FRACIONES QUE CONTIENEN
MENOS DE
18 UNIDADES SACARIDAS



INCAPACIDAD PARA INHIBIR
LA TROMBINA



INHIBICION DEL FACTOR Xa



INHIBICION DEL FACTOR Xa

El 25-50% de las HBPM contienen mas de 18 unidades sacáridas. El 90% de las moléculas de HNF contienen mas de 18 unidades sacáridas

El 50-75% de las HBPM contienen menos de 18 unidades sacáridas

Tabla 9

**PESO MOLECULAR Y ACTIVIDAD
ANTICOAGULANTE DE LAS DIFERENTES
FRACCIONES SACARIDAS
DE LA HEPARINA**

OLIGOSACARIDOS DE HEPARINA	8	12	16	18	24
PESO MOLECULAR	2400	3600	4800	5400	7200
ACTIVIDAD ANTI-Xa	1.30	1.58	1.60	0.95	1.30
ACTIVIDAD ANTI-IIa	nula	nula	nula	0.51	1.21

Tomado de Lane y col. (ref. 45)

Tabla 10

**ALGUNAS HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR
Y
SUS DIFERENTES METODOS DE PREPARACION**

AGENTE	METODO DE PREPARACION
PK 10169 (ENOXAPARINA)	Bencilación seguida de depolimerización alcalina
CY 216 (FRAXIPARINA)	Depolimerización con ácido nitroso
Kabi 2165 (DALTEPARINA)	Depolimerización con ácido nitroso
RD 11885 (RD HEPARINA)	Depolimerización peroxidativa
OP 2123 (FLUXUM)	Depolimerización peroxidativa
Novo LMWH (LOGIPARINA)	Depolimerización enzimática (Flavobacterium heparinum heparinasa)
CY 222 (VLMWH)	Depolimerización exhaustiva con ácido nitroso
LU 47311 (REVIPARINA)	Depolimerización por ácido nitroso
ORG 10172 (LOMOPARAN)	Preparado a partir de mucosa intestinal porcina (contiene dermatán sulfato -80%-, heparán sulfato y condroitín sulfato)

la heparinasa, hidrolización mediante peróxido de hidrógeno, o benzilación seguida de despolimerización alcalina. Las HBPM resultantes contienen el pentasacárido con secuencia de alta afinidad por la antitrombina III, pero en proporción inferior a la existente en la heparina estándar de la que se han generado.

Las HBPM comercializadas tienen diferentes pesos moleculares, los cuales varían entre 4.000 y 6500.⁵⁰⁵ Las HBPM poseen una menor capacidad para inactivar la trombina en comparación con su capacidad de inhibir el factor Xa, ya que la inactivación de la trombina depende del tamaño molecular, mediado únicamente por cadenas que contienen al menos 18 monosacáridos.^{37,38} Por tanto, comparadas con la HNF, la cual por definición tiene una proporción de efecto anti-factor Xa / anti-factor IIa de 1:1, las diferentes HBPM tienen una proporción de efecto anti-factor Xa / anti-factor IIa entre 4:1 y 2:1.³⁶ Estas proporciones se basan en estudios realizados in vitro, utilizando plasma pobre en plaquetas y en ausencia de cantidad suficiente de calcio, por lo que puede no reflejar exactamente su perfil anticoagulante in vivo. El efecto de la HNF se ve más afectado por las plaquetas que el de las HBPM; así, el factor 4 plaquetario liberado durante la coagulación es un potente inhibidor de la HNF, pero no lo es de la HBPM; además, el factor Xa unido a la membrana plaquetaria cuando forma el complejo protrombinasa es resistente a la inactivación por la HNF pero no a la inactivación por las HBPM,³⁹ extremo este último sobre el que hay discrepancia.⁴² En presencia de cantidades de calcio equivalentes a las fisiológicas, la proporción de la actividad anti-Xa / anti-trombina de la HNF se aproxima a la de las HBPM, con excepción de la CY 222.⁵⁰⁶

En principio se consideró que la inhibición del factor Xa era el atributo esencial para el efecto antitrombótico de las HBPM,⁴⁰ y realmente agentes con actividad exclusiva anti-Xa son anticoagulantes efectivos.⁴¹ Sin embargo, estudios que han comparado la HNF con fragmentos de heparina con diferentes proporciones de actividad anti-Xa / anti-trombina, han demostrado que la actividad anti-Xa de la mayoría de las HBPM solo juega un papel modesto en su actividad antitrombótica.^{35,37} Son principalmente los fragmentos de la HBPM capaces de inhibir la trombina los responsables del principal efecto antitrombótico.⁴² Por otra parte se ha demostrado que la inhibición del factor Xa es una vía poco eficaz para evitar la generación de la trombina.^{37,507,42} Además, la capacidad de

inhibir el factor Xa puede ser incluso mayor para la HNF, sobre todo cuando este se encuentra libre fuera del complejo protrombinasa.³⁵ Por tanto, la actividad antitrombina es más importante que la actividad anti-Xa en la eficacia antitrombótica de las HBPM.^{36,35,43,44,42,37}

Han sido descritos otros mecanismos que intervienen en la capacidad antitrombótica de las HBPM, tales como la inhibición de la activación del factor X por la vía intrínseca independiente de la antitrombina.⁵⁰⁸

Los diferentes perfiles anticoagulantes (actividad anti-factorXa / anti-factor IIa) de las HBPM dificultan la comparación de su potencia anticoagulante. Ha sido preciso establecer una preparación internacional de referencia para las HBPM,⁵⁰⁹ habiendo sido establecido el primer estándar internacional en 168 unidades anti-Xa por milígramo y 68 unidades anti-IIa por miligramo.^{510,511,512,513} Esta preparación de referencia tiene importantes limitaciones como estándar internacional para las HBPM ya que la proporción de la actividad anti-Xa / anti-IIa difiere considerablemente entre las diferentes HBPM.^{514,515} Por tanto, en el momento actual, cada producto debe ser considerado como un medicamento diferente.⁴⁹³

2.- FARMACOCINETICA DE LAS HEPARINAS

En 1979, Andersson⁵¹⁶ observó que el plasma normal incluía componentes que neutralizaban la actividad anti-factor Xa de la HNF pero no la de aquellas fracciones de heparina con menor peso molecular. El peso molecular de las heparinas influencia la capacidad del plasma de interferir con su actividad anticoagulante, así las HBPM difieren de la HNF en la manera en que se unen a las proteínas plasmáticas.⁴⁵ La HNF se une a varias proteínas plasmáticas, plaquetarias, y de la pared vascular, entre las que destacan la glucoproteína rica en histidina (GPRH), el factor plaquetario 4 (FP4), la vitronectina, la fibronectina, las lipoproteínas y el factor de von Willebrand (FvW).³⁶ La interacción de la HNF con la GPRH y con el FP4 neutraliza su efecto. La unión a dichas proteínas explica la escasa biodisponibilidad de la HNF cuando se utiliza en bajas concentraciones, la variabilidad de su respuesta anticoagulante cuando se utiliza en dosis fijas,⁴⁶ la respuesta variable ante una determinada dosis y el fenómeno de la resistencia a la heparina.^{47,48}

Las HBPM tienen mucha menos afinidad por dichas proteínas,^{45,48} propiedad que es la responsable de la gran biodisponibilidad de las HBPM cuando se administran en bajas concentraciones⁴⁹ y también de la respuesta anticoagulante más predecible de estas.^{50,48}

La unión de la HNF al FvW da lugar a una alteración de la función plaquetaria dependiente de dicho factor, contribuyendo a la producción de hemorragias.⁵¹⁷ Las HBPM tienen poca afinidad por el FvW, propiedad que influye en su menor tendencia hemorrágica.^{51,52,53}

El peso molecular de la heparina y de sus fragmentos también interviene en su capacidad de unirse a las células endoteliales. La HNF se une a las células endoteliales y a los macrófagos, sin embargo, las HBPM no se unen a las células endoteliales,⁵⁴ propiedad que ayudaría a explicar la diferente farmacocinética de ambas, y en definitiva el menor aclaramiento plasmático de las HBPM.

Tras la administración intravenosa de una dosis de HNF hay una fase de eliminación rápida causada por equilibración, la cual es seguida de una desaparición más gradual causada por la combinación de un mecanismo de saturación rápida y de uno mucho más lento de primer orden.^{518,58,519}

La fase saturable del aclaramiento de heparina se cree debido a la unión de la heparina a las células endoteliales y a los macrófagos,⁵⁴ donde es despolimerizada y metabolizada a formas menos sulfatadas. La unión de la heparina a los hematíes no contribuye al mecanismo saturable de eliminación de heparina.⁵²⁰ El mecanismo de aclaramiento de primer orden es principalmente renal. Por estar sometida a la cinética descrita, la HNF parece tener una vida media biológica dependiente de la dosis.

Son las diferentes características de unión a las proteínas plasmáticas y células endoteliales lo que hace que la biodisponibilidad y la farmacocinética de la HNF y de las HBPM sea diferente. La biodisponibilidad de las HBPM (medida como actividad anti-Xa) es completa a todas las concentraciones, al contrario de lo que ocurre con la HNF, cuya biodisponibilidad es escasa cuando se administra por vía subcutánea en dosis bajas.⁵⁵ Sin embargo, a altas dosis la biodisponibilidad de la HNF es alta, similar a la de las HBPM.⁴³⁹ Tales diferencias en la farmacocinética de la HNF y las HBPM cuando se utilizan a dosis bajas, refleja la rápida unión a las proteínas plasmáticas y a las células endoteliales de concentraciones de HNF por debajo del nivel de saturación. Cuando se administran grandes concentraciones de HNF,

los lugares de unión a las proteínas plasmáticas y a las células endoteliales se saturan, con lo cual mejora su biodisponibilidad y se reduce su eliminación plasmática. Puesto que las HBPM tienen una afinidad mucho menor por esos lugares de unión, su biodisponibilidad y eliminación plasmática es independiente de la dosis administrada y de la concentración plasmática. Todas estas propiedades, además de otras muchas,⁵⁶ contribuyen a que la vida media plasmática de las HBPM sea entre dos y cuatro veces mayor que la de la HNF cuando se administran a dosis terapéuticas,^{57,58,59} lo que ha sido estudiado específicamente en ancianos.^{60,61} Las HBPM se eliminan principalmente por vía renal, por lo que en presencia de insuficiencia renal se prolonga su vida media.^{58,59,61} La tabla 11 resume el perfil anticoagulante, el peso molecular, la vida media, y la dosis recomendada de las diferentes HBPM.

3.- EFECTOS ANTITROMBOTICOS Y HEMORRAGICOS DE LAS HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

Cuando se compara la HNF con las HBPM en base a su actividad anti-Xa, la primera es dos veces más efectiva para la prevención de una trombosis experimental.⁵¹ Se consigue una prevención efectiva de una trombosis venosa con HBPM cuando se alcanzan niveles de anti-Xa de 0.2 a 0.3 U/mL, siendo necesarias concentraciones de HBPM que generen una actividad anti-Xa de 0.4 a 0.7 U/mL para conseguir la inhibición del crecimiento de un trombo ya formado.^{52,22} En estudios clínicos, cuando se administra enoxaparina en una sola dosis diaria como trombopprofilaxis en pacientes sometidos a reemplazamiento total de la cadera, la actividad anti-factor Xa a las doce horas no debe exceder de 0.2 unidades por mL. para minimizar las complicaciones hemorrágicas, ni debe estar por debajo de 0.05 unidades por mL. para optimizar la eficacia.⁶³

La cuestión de cual es la diferencia esencial entre las HBPM y la HNF permanece abierta desde el primer momento. Hay principalmente dos posibilidades: a) La primera es que las HBPM actúen por un mecanismo diferente al de las HNF sobre la generación de la trombina; así ha sido sugerido por Yin y col. en 1971,⁴⁰ según él, la inhibición del factor Xa es una vía superior de anticoagulación, ya que la prevención de la conversión de la protrombina es un mecanismo más adecuado de

Tabla 11

**PERFIL ANTICOAGULANTE, PESOS MOLECULARES,
Y VIDA MEDIA PLASMATICA DE LAS DIFERENTES
HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR**

AGENTE	PROPORCION DE ACTIV. anti-Xa/ anti-IIa	PESO MOLECULAR {UNID. SACARIDAS}	VIDA MEDIA PLASMAT. (min)
ENOXAPARINA	2.7 / 1	4500 (3000-8000) {10-27}	129-180
DALTEPARINA	2.0 / 1	5000 (2000-9000) {7-30}	119-139
FRAXIPARINA	3.2 / 1	4500 (2000-8000) {7-27}	132-162
LOGIPARINA	1.9 / 1	4500 (3000-6000) {10-20}	111
RD HEPARINA	2.0 / 1	6000 (2000-15000) {7-50}	200
LOMOPARAN	20 / 1	6500	1100

Reproducido de Hirsh, J. y Levine, M.N. (ref. 36)

anticoagulación que la inactivación de la trombina ya formada. b) La segunda es que las HBPM tengan unas propiedades farmacocinéticas más favorables que la HNF, de manera que puedan mantenerse en plasma niveles efectivos más fácilmente y durante periodos más largos. Un estudio reciente⁴² ha concluido que la única diferencia funcional entre las HBPM y la HNF es la mucho mayor biodisponibilidad de las HBPM, llegando a enunciar que cuando se inyecta la HNF por vía subcutánea solamente alcanzan la circulación los fragmentos de bajo peso molecular. Este mismo estudio⁴² y otros previos,^{37,507} han demostrado que la inhibición del factor Xa es una vía poco eficaz para evitar la generación de la trombina, pues es solo uno de los tres componentes del complejo protrombinasa, y no es precisamente el factor limitante de dicha reacción, papel que corresponde al factor Va.

Los efectos hemorrágicos de la HNF y de las HBPM han sido comparados en varios modelos animales cuantificando la pérdida de sangre a que daba lugar una determinada lesión en la microcirculación. Para un efecto antitrombótico equivalente las HNF causaron más hemorragia que las HBPM.⁵¹ El efecto hemorrágico de la enoxaparina también ha sido estudiado en voluntarios sanos, observándose una menor tendencia al sangrado tanto a nivel de mucosa gástrica como en la piel en los tratados con enoxaparina, en comparación con los tratados con HNF en dosis equivalentes.⁶⁴ Esta diferencia se supone debida al distinto efecto que los diferentes glucosaminoglucanos tienen sobre la función plaquetaria⁵³ y sobre la permeabilidad vascular.³⁶

4.- POTENCIAL CLINICO DE LAS HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR: ESTUDIOS CLINICOS

Las HBPM han sido evaluadas en un gran número de estudios clínicos, en los cuales se ha demostrado que son unos anticoagulantes efectivos y seguros. Con mucho, la mayor experiencia lograda con las HBPM ha sido en la prevención de la trombosis venosa profunda en pacientes de alto riesgo; no obstante también se ha demostrado su utilidad en el tratamiento del tromboembolismo venoso.⁵²³ Respecto a sus indicaciones en otras entidades clínicas los estudios son más limitados. Recientemente se ha publicado una importante reducción en la morbimortalidad de los

pacientes con accidente cerebrovascular agudo tratados con fraxiparina.⁵²⁴

Las diferentes HBPM comparten propiedades comunes, pero difieren unas de otras en puntos importantes: perfil de distribución del peso molecular, actividad específica, velocidad de eliminación del plasma, y dosis recomendadas diferentes (tabla 11). Por tanto, hasta que se disponga de una información más concreta respecto a su seguridad y eficacia relativa, cada producto debe ser considerado como un medicamento diferente.^{493,65,36}

Las HBPM tienen ventajas demostradas respecto a la HNF. La principal ventaja deriva de la observación en modelos experimentales de que las HBPM causan menos sangrado microvascular para un efecto antitrombótico equivalente.^{51,525,53} De ser esta propiedad transferible a la situación clínica, permitiría administrar las HBPM a mayores dosis anticoagulantes para mejorar su eficacia sin comprometer la seguridad. Esta observación no ha sido totalmente demostrada en humanos, no obstante, cada vez hay mayor evidencia de que pueda ser así.^{76,526,92} En absoluto significa esto que sean inocuas, lo que se ilustra en un estudio de trombopprofilaxis en el que una HBPM ha causado más complicaciones hemorrágicas que la anticoagulación oral (INR de 2.0 a 3.0)¹¹¹

Otras de sus ventajas demostradas son: una vida media plasmática más larga y una respuesta más predecible ante la administración de una determinada dosis. Estas propiedades permiten la administración de las HBPM en una dosis diaria y sin control de laboratorio.⁶² Las principales diferencias entre las HBPM y la HNF se resumen en la tabla 12 y las ventajas de las HBPM sobre la HNF en la tabla 13.

Son muchos los ensayos clínicos que han valorado la utilidad de las HBPM en diferentes situaciones clínicas, habiéndose publicado ya algunos meta-análisis y revisiones de los mismos, principalmente en lo relacionado con la prevención y el tratamiento del tromboembolismo venoso.^{65,36,66,67,68,69}

4.1.- PROFILAXIS DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Hemos llevado a cabo una revisión de los ensayos clínicos publicados hasta 1995, considerando todos los estudios que utilizaban heparinas de bajo peso molecular en la trombopprofilaxis venosa. Se han analizado de manera individual los estudios en pacientes sometidos a cirugía

Tabla 12

**COMPARACION ENTRE LA HEPARINA NO FRACIONADA
Y LAS HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR**

	HNF	HBPM
PESO MOLECULAR	12000-15000	4000-6500
UNIDADES SACARIDAS	40-50	13-22
ACTIV. anti-Xa/anti-IIa	1/1	2/1 a 4/1
INACTIVA EL FACTOR Xa SOBRE SUPERFICIE PLAQUETARIA	POCO	MUCHO
INHIBIDA POR FP4	SI	NO
INHIBE GENERACION DE TROMBINA EN PRP	++	++++
PRINCIPAL ACCION POR INHIBIR EL FACTOR IIa	SI	SI
UNION A PROTEINAS	GPRH, Fn, Vn, FP4, FvW	Vn
UNION AL ENDOTELIO	SI	NO
ACLARAMIENTO DOSIS-DEPENDIENTE	SI	NO
BIODISPONIBILIDAD A PEQUEÑAS DOSIS	ESCASA	MUY BUENA
INHIB. FUNCION PLAQUETARIA	++++	++
AUMENTA PERMEABILIDAD VASCULAR	SI	NO
AUMENTA EL SANGRADO MICROVASCULAR	++++	++

FP4: Factor Plaquetario 4, PRP: Plasma Rico en Plaquetas, GPRH: Glucoproteína Rica en Histidina, Fn: Fibronectina, Vn: Vitronectina, FvW: Factor de von Willebrand

Tabla 13

HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR: VENTAJAS SOBRE LA HEPARINA NO FRACIONADA

VENTAJAS	DEMOSTRACION	MECANISMO
Las HBPM tienen una respuesta más predecible para una dosis determinada y por tanto no requieren control de laboratorio	SI, en estudios clínicos randomizados	No se unen a las proteínas que ligan la HNF
Las HBPM tienen una excelente biodisponibilidad cuando se administran por vía subcutánea en pequeñas dosis	SI, en estudios farmacocinéticos	No se unen a las proteínas que ligan la HNF
Las HBPM tienen una vida media plasmática más larga, lo que permite su administración en una o dos dosis al día	SI, en estudios farmacocinéticos y en estudios clínicos randomizados	Se unen menos a las células endoteliales y a las proteínas
Las HBPM causan con menor frecuencia trombocitopenia inducida por la heparina	SI, en estudios clínicos randomizados	Se unen menos a las plaquetas
Las HBPM dan lugar a menos hemorragias para una actividad antitrombótica equivalente	Parece evidente cuando se utilizan altas dosis, pero no se ha demostrado definitivamente	Se unen menos a las plquetas

ortopédica, de los estudios realizados a pacientes de riesgo afectos de patología no ortopédica. Han sido utilizadas diferentes HBPM (enoxaparina, fragmin, fraxiparina, logiparina, RD heparina, dermatán sulfato y lomoparán), cada una de las cuales se analizará individualmente a causa de las diferencias tanto en actividad específica como en farmacocinética. No hay ningún estudio en el cual se comparen directamente dos HBPM en cuanto a eficacia y seguridad. Este análisis solo incluye los ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados en los cuales el efecto profiláctico en el grupo tratado con la HBPM no estuviese afectado por otras medidas profilácticas. En todos los estudios tanto la HNF como la HBPM han sido administradas por la vía subcutánea.

La eficacia profiláctica fue determinada por la prevalencia de trombosis venosa profunda total (proximal y distal) y trombosis venosa profunda proximal documentada mediante venografía que había de ser realizada de rutina en el postoperatorio. Fue necesario determinar para los diferentes estudios clínicos revisados si la flebografía había sido realizada solamente en la extremidad afecta o en ambas, pues la prevalencia de trombosis venosa en la extremidad colateral no es despreciable.³⁰⁷ Desgraciadamente hay una importante variación entre el intervalo de tiempo transcurrido entre la intervención o la fractura y la realización de la flebografía, lo que sin duda dificulta la interpretación de los resultados. La incidencia de la embolia de pulmón y la mortalidad son tan bajas que impiden formular conclusiones.

La seguridad fue valorada principalmente determinando la frecuencia de hemorragias, el principal efecto adverso, no obstante también se incluirán otros efectos indeseables como la trombocitopenia y las alteraciones en las transaminasas hepáticas. La determinación de las complicaciones hemorrágicas no ha sido uniforme en los diferentes estudios, por lo que la comparación es difícil.

En el momento en que se lleva a cabo esta revisión respecto a la eficacia y seguridad de las HBPM en la profilaxis del tromboembolismo venoso, la pauta recomendada actual de tromboprofilaxis en las diferentes situaciones clínicas es la que se esquematiza en la tabla 14.

Tabla 14

PROFILAXIS DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN LOS ANCIANOS

BAJO RIESGO: NUNCA EN ANCIANOS			
RIESGO MODERADO: CIRUGIA GENERAL MAYOR SIN OTRO FACTOR DE RIESGO ENCAMAMIENTO POR ENF. MEDICA (no ACV, ICC, IAM)			
<u>SIN PROFILAXIS</u>	TVP DISTAL 10-20% TVP PROX 2-4% TEP 1-2%	<u>ESTRATEGIA</u>	5000 U HNF sc/12h CNI + DP
ALTO RIESGO: CIRUGIA GENERAL MAYOR CON OTRO FACTOR DE RIESGO IAM, ICC			
<u>SIN PROFILAXIS</u>	TVP DISTAL 20-40% TVP PROX 4-8% TEP 1-2%	<u>ESTRATEGIA</u>	5000 U HNF sc/8h HBPM CNI + DP
MUY ALTO RIESGO: CIRUGIA GENERAL MAYOR CON TEV PREVIO O CANCER CIRUGIA ORTOPEDICA, FRACTURA DE CADERA POLITRAUMATISMOS ACV, LESIONES MEDULARES			
<u>SIN PROFILAXIS</u>	TVP DISTAL 40-80% TVP PROX 10-20% TEP 4-10%	<u>ESTRATEGIA</u>	HBPM ANTICOAG. ORALES HNF sc dosis ajustadas CNI + LMWH CNI + 5000 U HNF sc/8h

ACV: Accidente cerebrovascular
 ICC: *Insuficiencia cardíaca congestiva*
 IAM: Infarto agudo de miocardio
 TVP: Trombosis venosa profunda
 TEV: Tromboembolismo venoso
 TEP: Tromboembolismo pulmonar
 HNF: Heparina no fraccionada
 HBPM: Heparina de bajo peso molecular
 CNI: Compresión neumática intermitente
 DP: Deambulación precoz

4.1.1: **Eficacia y seguridad de las HBPM en la tromboprofilaxis de los pacientes sometidos a cirugía ortopédica:**

4.1.1.a .- **Reemplazamiento total de la cadera:** en muchos ensayos clínicos se ha utilizado la **enoxaparina** (PK 10169) como profilaxis de la trombosis venosa profunda después de la implantación de una prótesis total de cadera. Turpie y col.⁷² encontraron una reducción significativa, tanto de la trombosis venosa profunda total como proximal, en los pacientes en que habían utilizado enoxaparina con respecto a los del grupo placebo. En este caso la enoxaparina se administró después de la cirugía y en dosis de 30 mg. cada 12 horas. Spiro y col.⁷³ en 1991 publicaron un estudio, doble ciego y aleatorizado, con 572 pacientes que habían sido sometidos a prótesis total de cadera. Dichos pacientes recibieron después de la intervención una de las siguientes pautas de enoxaparina; 10 mg (800 U anti-Xa) cada 24 horas, 40 mg (3.200 U anti-Xa) cada 24 horas, o 30 mg (2.400 U anti-Xa) cada 12 horas. Aunque no existió grupo control sin tratamiento, la información de este estudio es muy útil en cuanto a eficacia, ya que la incidencia de trombosis venosa fue significativamente mayor en el grupo de menor dosis (31%, 14% y 11% respectivamente). La incidencia de hemorragias fue similar en los tres grupos.

Planes y col.⁷⁴ y Spiro y col.⁷⁵ en 1992 compararon la enoxaparina con la HNF en dosis de 5.000 U cada 8 horas. Planes y col.⁷⁴ en 1988 compararon la enoxaparina en dosis de 40 mg (3.200 U anti-Xa) cada 24 horas con la HNF en dosis de 5.000 U cada 8 horas, administrándose la primera dosis antes de la intervención. Observaron una reducción significativa de la trombosis venosa, tanto proximal como total, en los pacientes tratados con enoxaparina. El grupo de Spiro⁷⁵ en 1992, al comparar dos dosis de enoxaparina, 30 mg (2.400 U anti-Xa) cada 12 horas, y 40 mg (3.200 U anti-Xa) cada 24 horas, con la HNF en dosis de 5.000 U cada 8 horas, de comienzo postoperatorio, solo observaron una reducción significativa de la prevalencia de trombosis venosa en la pauta de dos veces al día. Levine y col.⁷⁶ en 1991, no obtuvieron una diferencia significativa a favor del grupo de enoxaparina, la cual se inició en el postoperatorio en pauta de 30 mg (2.400 U anti-Xa) cada 12 horas, en comparación con la HNF en dosis de 7.500 U cada 12 horas; concluyéndose de este estudio que la enoxaparina es significativamente menos hemorrágica que la HNF, sin embargo, aunque la frecuencia de la

trombosis venosa favorece su uso, los resultados no son estadísticamente significativos. El Grupo Danés para el Estudio de la Enoxaparina⁷⁷ en 1991 demostró la superioridad de la enoxaparina 40 mg (3.200 U anti-Xa) cada 24 horas respecto del dextrano 70 cuando se utilizan en tromboprofilaxis, lo que ya había sido sugerido previamente.⁵²⁷ En 1994 Spiro y col.⁷⁸ comparan la eficacia y seguridad de diferentes dosis de enoxaparina, concluyendo que las pautas con mejor relación entre eficacia y seguridad para la tromboprofilaxis en pacientes sometidos electivamente a prótesis parcial de cadera son 30 mg cada 12 horas y 40 mg cada 24 horas, administrándose la primera dosis después de la intervención. En otro estudio, ese mismo año, el mismo grupo,⁵²⁸ observó una mayor eficacia en la pauta de administración de enoxaparina cada 12 horas sin menoscabo de la seguridad. En 1991 Planes y col.^{79,80} demostraron la eficacia y seguridad de la enoxaparina en diferentes pautas de administración perioperatoria en la implantación de la prótesis total de cadera con diferentes métodos anestésicos. Recientemente, Mencin y col.⁵²⁹ llevaron a cabo una evaluación farmacoeconómica de la enoxaparina como tromboprofilaxis en el reemplazamiento total de cadera observando una reducción del riesgo de trombosis venosa postoperatoria y una disminución de la estancia hospitalaria.

El resto de las HBPM también han sido comparadas con la HNF en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes sometidos a reemplazamiento total electivo de la cadera. Eriksson y col.⁵³⁰ en 1991 encontraron una disminución significativa de la prevalencia de la trombosis venosa proximal utilizando 5.000 U de **fragmin** (Kabi 2165) en una sola dosis diaria, comenzando la administración 12 horas antes de la intervención, en comparación con 5.000 U cada 8 horas de HNF. En este mismo estudio se ha notado una *diferencia estadísticamente significativa en la prevalencia de gammagrafías pulmonares de alta probabilidad, favoreciendo la utilización de Fragmin*. Previamente Dechavanne y col.⁵³¹ no encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando habían comparado dosis similares de fragmin con la HNF en dosis ajustadas según control. En 1983 ya se había demostrado que la HNF en dosis ajustadas era superior a la HNF en dosis fijas cada 8 horas en la profilaxis del tromboembolismo venoso en estos pacientes.⁵³²

La **fraxiparina** (CY 216) ha sido comparada con la HNF en dosis ajustadas en este tipo de cirugía por el grupo de Leyvraz⁵³³ en 1991, observando que la prevalencia de trombosis venosa total era similar entre ambos grupos, no obstante, la prevalencia de trombosis venosa proximal fue significativamente menor en los pacientes tratados con fraxiparina. En 1992 el Grupo Alemán⁵³⁴ comparó la fraxiparina 4.400 U al día de inicio preoperatorio con la HNF en dosis fijas de 5.000 U cada 8 horas, observando una diferencia estadísticamente significativa en la prevalencia de trombosis venosa proximal a favor del grupo que utilizara la fraxiparina.

Otra HBPM, la **logiparina**, fue comparada con el placebo, observándose una reducción significativa en la prevalencia de trombosis venosa total, pero no de las de localización proximal;⁵³⁵ estudio que fue criticado por un número insuficiente de población estudiada. Posteriormente ha sido comparada en dosis de 75 U / Kg con la anticoagulación oral (INR entre 2.0 y 3.0) no observándose diferencia significativa entre ambos procedimientos, pero si tendencia a una menor prevalencia de trombosis venosa en el grupo que había utilizado la logiparina.¹¹¹

El heparinoide **lomoparina** (ORG 10172) ha demostrado su superioridad respecto del placebo²⁷² y ha sido comparado con la HNF observándose una reducción significativa de la prevalencia total de la trombosis venosa en el grupo del heparinoide.

4.1.1.b .- **Reemplazamiento total de la rodilla:** Se han publicado tres estudios principales que valoran la eficacia y seguridad de las HBPM en la tromboprofilaxis venosa en pacientes con implantación de una prótesis total de rodilla. En 1992 Leclerc y col.⁸² llevaron a cabo un estudio doble-ciego comparado la **enoxaparina** con el placebo. La dosis de enoxaparina utilizada fue de 30 mg (2.400 U anti-Xa) cada 12 horas, administrada por vía subcutánea, iniciada en el postoperatorio. Observaron una reducción significativa en la prevalencia de la trombosis venosa profunda, tanto total como proximal, en el grupo tratado con enoxaparina.

Otros dos estudios han comparado otras HBPM con los anticoagulantes orales en la tromboprofilaxis de estos pacientes. En uno de ellos se observa que la **RD 11885** es superior a la warfarina (1.2-1.5 veces el tiempo de protrombina control), y en el otro¹¹¹ que la **logiparina**, en

dosis de 75 U/Kg administrada una sola vez al día comenzando después de la intervención, es más eficaz que la anticoagulación oral con warfarina (INR 2.0 a 3.0).

4.1.1.c .- **Fractura de cadera:** Varios estudios han valorado al eficacia tromboprolifáctica de las HBPM en los pacientes que precisan intervención quirúrgica como tratamiento de una fractura de cadera. La **enoxaparina** ha sido utilizada en dos pautas diferentes por Barsotti y col.⁸¹ Se administraban 3.200 UI 8 horas antes de la intervención en ambos grupos, seguidos de 3.200 UI diarias en uno de los grupos y de 1.600 UI cada 12 horas en el otro grupo. Aunque la prevalencia de trombosis venosas totales fue similar en ambos grupos, la prevalencia de trombosis venosas proximales fue significativamente inferior en el grupo en el cual la enoxaparina se administraba cada 12 horas.

En nuestro país, Monreal y col.⁵³⁶ han comparado el **fragmin** con la HNF en dosis de 5.000 UI cada 8 horas, la dosis de fragmin fue de 2.500 UI antes de la cirugía seguida de 5.000 UI diarias en una dosis después de la intervención. La prevalencia total de trombosis venosas fue significativamente menor en el grupo de la HNF. Bergqwist y col.⁵³⁷ ha comparado el heparinoide **lomoparina** (ORG 10172) con el dextrano 70, observando una superioridad significativa del heparinoide respecto del dextrano 70. El ORG 10172, en dosis de 750 UI cada 12 horas, también ha sido comparado con la warfarina (1.2-1.5 veces el tiempo de protrombina control), observándose una diferencia significativa que favorece la utilización de la HBPM, sin diferencia en los efectos secundarios entre ambos grupos.⁵³⁸ Otro heparinoide, el **dermatán sulfato** (MF 701) ha sido validado respecto del placebo en este tipo de pacientes, observando que en dosis de 300 mg cada 12 horas era significativamente superior al placebo.⁵³⁹ La HBPM, **sandoparina**, también ha sido superior al dextrano 70 en este tipo pacientes.⁵⁴⁰

Cuando valoramos la seguridad de las HBPM en la tromboprolifaxis de los pacientes de cirugía ortopédica, observamos que con excepción del estudio de Levine y col.,⁷⁶ ninguno de los estudios revisados ha sido diseñado específicamente para comparar la tendencia hemorrágica de las diferentes HBPM respecto del placebo o de otras medidas terapéuticas. Por lo tanto, todos los estudios en que no se encuentra una diferencia

significativa en la tendencia hemorrágica podrían haber sufrido un error del tipo II.

En los estudios doble-ciego comparados con placebo no se ha observado diferencia significativa en el número de hemorragias respecto del placebo para la enoxaparina,^{72,82} la logiparina,⁵³⁵ y el dermatán sulfato.⁵³⁹ El análisis comparativo con el placebo de los restantes estudios ha sido imposible ya que la tendencia hemorrágica no ha sido ofrecida en número de episodios totales.

En los estudios doble-ciego no comparados con placebo no se ha observado diferencia significativa en el número de hemorragias en los pacientes tratados con HBPM respecto de la HNF,^{74,530,534,536} y de la warfarina.¹¹¹ El estudio de Levine y col.⁷⁶ fue específicamente diseñado para comparar las complicaciones hemorrágicas. Lo incluían pacientes intervenidos para implantación de prótesis total de cadera, de los cuales a un grupo se hizo trombopprofilaxis con enoxaparina, la cual se inició en el postoperatorio en pauta de 30 mg (2.400 U anti-Xa) cada 12 horas, y al otro grupo con HNF en dosis de 7.500 U cada 12 horas. El número total de eventos hemorrágicos (mayores y menores) fue significativamente menor en el grupo tratado con enoxaparina. Analizados por separado los eventos hemorrágicos mayores y menores no se aprecia diferencia significativa.

No se han publicado casos de trombocitopenia asociada a la profilaxis con HBPM. Ocasionalmente se han observado elevaciones transitorias de las transaminasas hepáticas tanto en la profilaxis con HBPM como con HNF.

En resumen, la profilaxis de la trombosis venosa profunda con HBPM es efectiva y segura en los pacientes con cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores. El perfil de eficacia y seguridad de las HBPM en los intervenidos de prótesis total de cadera es superior al de la HNF en dosis de 15.000 UI al día, al de la HNF en dosis ajustadas, y al del dextrano 70, y similar al de la anticoagulación oral de baja intensidad. La relación coste-efectividad de la profilaxis con HBPM en la prótesis total de cadera ha sido confirmada para todas en general ^{83,84,85,86} y para la enoxaparina en particular.^{87,88,89} En los pacientes con prótesis total de rodilla, las HBPM son superiores a todos los otros métodos de profilaxis, incluida la anticoagulación oral de baja intensidad. En los pacientes con fractura de cadera las HBPM son más efectivas que el dextrano 70, y no

han demostrado superioridad respecto de 15.000 UI diarias de HNF. La prevalencia de la trombosis venosa profunda en la prótesis total de rodilla y en la fractura de cadera, continúa siendo inaceptablemente alta, por lo que son necesarios otros estudios en los que las HBPM se combinen con otros métodos profilácticos.

La administración de las HBPM en el postoperatorio es eficaz, pero desconocemos si lo es tanto como cuando se inicia su administración preoperatoria.⁵⁴¹ Cuando la profilaxis se inicia en el preoperatorio la administración cada 24 horas es muy efectiva, pero en opinión de algunos autores,⁴⁹² cuando se inicia en el postoperatorio es recomendable utilizar dos dosis al día.

4.1.2: Eficacia y seguridad de las HBPM en la tromboprofilaxis de pacientes sin patología ortopédica:

4.1.2.a .- **Cirugía general y pélvica:** la HNF en dosis de 5.000 UI cada 12 horas es muy efectiva y segura en la prevención del tromboembolismo venoso en cirugía general.^{542,258,258} Se han publicado varios estudios clínicos aleatorizados para determinar si las HBPM son tan seguras y efectivas como la pauta estándar de HNF. De los estudios publicados hasta abril de 1991, Nurmohamed y col.⁶⁹ llevaron a cabo un meta-análisis, del que concluyen que en cirugía general las HBPM no generan un beneficio de importancia clínica, enunciando que sería preciso tratar 71 pacientes con HBPM para prevenir un episodio adicional de trombosis venosa profunda, y con un riesgo de hemorragia no menor que con la HNF. En uno de los estudios incluidos en el meta-análisis de Nurmohamed, se había comparado la HNF en dosis de 5.000 UI cada 8 horas con tres dosis diferentes de enoxaparina: 60 mg, 40 mg, y 20 mg una vez al día, concluyendo que la pauta óptima de enoxaparina en estas circunstancias es de 20 mg en una dosis diaria.⁹¹ A partir de 1992 se han publicado otros estudios en los que se comparan las HBPM con la HNF. Kakkar y col. publican una excelente eficacia utilizando 2.500 UI de una HBPM, y con un menor número de eventos hemorrágicos que con 5.000 UI cada 12 horas de HNF.⁹² Otra HBPM, la clivarina (reviparina sódica) en dosis de 1.750 UI una vez al día fue tan efectiva como la pauta estándar de HNF, con una disminución significativa del número de sangrados.⁵⁴³

En un estudio que ha comparado la enoxaparina con el dextrano 70 en cirugía digestiva se ha observado una superioridad significativa de la HBPM.⁹³ Estudios de metodología menos cuidada han valorado la seguridad y eficacia de las HBPM en este contexto clínico con resultados similares.^{544,545,546,547}

En un estudio publicado en 1993,²²⁵ que comparaba dos pautas de HBPM aprobadas para la trombopprofilaxis en cirugía general electiva, dalteparina (2.500 UI / 24 h.) y nadroparina (3.075 UI / 24 h.), observaron en el postoperatorio una frecuencia muy alta (24%) de trombosis venosas profundas diagnosticadas mediante flebografía.

Las HBPM también se utilizan en cirugía pélvica ginecológica. Los resultados son en este caso difíciles de precisar, ya que en ninguno de los estudios publicados se ha diagnosticado la trombosis venosa mediante la flebografía. El hecho de hacer el diagnóstico mediante la clínica y los complementarios no invasivos es la causa de que apenas se hallan observado trombosis venosas en estos pacientes. En 1992 Borstad y col. publican la segunda parte de un estudio que comparaba la eficacia y seguridad del fragmin respecto de la HNF.⁵⁴⁸ El diseño del estudio, que no incluía la flebografía de rutina en todos los pacientes, no permite una valoración fiable de la efectividad, pero sí de la seguridad, concluyendo que 2.500 UI de fragmin son tan seguras en cirugía ginecológica como la pauta estándar de HNF. En la primera parte de este estudio utilizando 5.000 UI de fragmin la frecuencia de sangrados había sido significativamente superior al de la HNF.

En cirugía prostática transuretral se ha valorado la seguridad del heparinoide ORG 10172 demostrándose un aumento de la hematuria dependiente de la dosis.⁹⁴ No aclara si dicho producto mantiene la eficacia a la dosis que no causa hematuria significativa.

4.1.2.b .- **Medicina interna:** El riesgo de tromboembolismo venoso en los pacientes de medicina interna es variable, dependiendo principalmente de que enfermedades estén más representadas en la población estudiada y del método utilizado para el diagnóstico. Dahan y col.,⁹⁰ utilizando el fibrinógeno marcado para el diagnóstico, encontró trombosis venosa profunda en el 9.8% de una población heterogénea de ancianos hospitalizados en servicios de medicina interna. En este mismo estudio, la frecuencia de trombosis venosa se reducía al 3.3% cuando se realizaba

trombopprofilaxis con enoxaparina en dosis de 60 mg cada día. Esta dosis, superior a la recomendada en la profilaxis en cirugía, fue bien tolerada en estos pacientes de edad avanzada. Mottier estudió la seguridad y eficacia de la enoxaparina en dosis de 20 mg al día en ancianos hospitalizados, comparándola con HNF en dosis de 5.000 UI cada 12 horas. La frecuencia de trombosis fue de 4.8% en el grupo de la enoxaparina y de 4.6% en los tratados con HNF. La frecuencia de hemorragias ha sido mínima en ambos grupos.

Estos estudios sugieren que en pacientes médicos de alto riesgo la profilaxis con HBPM es tan eficaz y segura como la profilaxis clásica con HNF.

4.1.2.c .- **Patología neurológica:** La incidencia del tromboembolismo venoso en la enfermedad cerebrovascular aguda es alta.^{258,168,169} Turpie y col. publicaron un estudio en 1987,⁹⁵ en el cual comparaban la eficacia y seguridad del heparinoide ORG 10172 en la trombopprofilaxis de los pacientes afectados de enfermedad cerebrovascular aguda. Observaron una reducción significativa en la frecuencia de la trombosis venosa, 4% en el grupo del heparinoide y 28% en el grupo placebo; sin diferencia en la frecuencia de hemorragias. El mismo equipo comparó dicho heparinoide con la pauta habitual de HNF, apareciendo trombosis venosa en el 9% de los pacientes tratados con el heparinoide y el 31% de los tratados con HNF, una reducción altamente significativa. La incidencia de sangrados fue similar en ambos grupos, así como la transformación hemorrágica del infarto cerebral.

La HNF en dosis bajas es inefectiva para la prevención de la trombosis venosa en los pacientes con lesiones medulares, y cuando se utiliza en dosis ajustadas, el número de hemorragias es inaceptable. En 1990 Green y col.⁹⁶ han estudiado la eficacia y seguridad de la logiparina en dosis de 3.500 UI comparándola con la HNF en dosis de 5.000 UI cada 8 horas, observando una reducción del tromboembolismo venoso tan significativa en el grupo de la HBPM que hizo suspender el estudio. La incidencia de hemorragias también ha sido significativamente inferior en el grupo de la HBPM. Estudios posteriores de Green y col.^{97,98} han confirmado la eficacia y seguridad de las HBPM en estos pacientes.

En conclusión, en la trombopprofilaxis venosa de los pacientes no ortopédicos, la HNF de administración subcutánea en dosis de 5.000 UI cada 12 horas es una pauta segura y efectiva en un amplio espectro de situaciones clínicas que van desde la cirugía general al infarto de miocardio.²⁵⁸ Por tanto para suplantar a la HNF, las HBPM han de ofrecer otras ventajas tales como la facilidad de administración y el menor coste, y ser al menos tan seguras y efectivas.

Analizados los estudios previos, concluimos que en los pacientes de medicina general, las HBPM son tan efectivas como la HNF, ofreciendo las ventajas de la administración cada 24 horas y de causar menos hematomas en el lugar de la inyección. En los pacientes de cirugía general se ha observado una discreta reducción del riesgo de trombosis, principalmente de la embolia pulmonar, a costa de un cierto aumento de la tendencia hemorrágica. En los pacientes con enfermedad cerebrovascular aguda las complicaciones trombóticas son significativamente menos frecuentes en los pacientes tratados con HBPM, sin evidenciarse un aumento de las complicaciones hemorrágicas. En los pacientes con lesiones medulares, las HBPM son claramente superiores a la HNF.

4.2.- TRATAMIENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Aunque la principal experiencia con las HBPM la tenemos en la profilaxis del tromboembolismo venoso, cada vez es mayor la evidencia de que son seguras y eficaces para el tratamiento del mismo. En los últimos años han sido evaluadas en el tratamiento inicial de la trombosis venosa profunda^{99,100,101,102,103,104,105} y de la embolia de pulmón no masiva,¹⁰⁶ resultando que su administración, subcutánea en dosis fijas determinadas por el peso del paciente y sin controles de coagulación, es tan eficaz como lo es la heparina convencional para evitar la extensión de un trombo existente,^{103,105,106} para evitar recurrencias,^{100,101} y con una incidencia de hemorragias similar o incluso menor.¹⁰¹ Todas estas investigaciones indican que las heparinas de bajo peso molecular administradas por vía subcutánea pueden reemplazar a la heparina no fraccionada intravenosa en el tratamiento inicial de la trombosis venosa. No requieren control de laboratorio, y simplifican el tratamiento de la enfermedad tromboembólica, siendo este posible en el medio extrahospitalario.^{66,107,108,109,110}

Los grupos de Holmstrom⁵⁴⁹ y Lindmarker⁵⁵⁰ observaron que la dosis total de fragmin, fija y ajustada según el peso del paciente, podía administrarse en una sola dosis diaria, lo que también comprobaron Hull y col.¹⁰¹ para la logiparina.

Del análisis de tres excelentes revisiones de los estudios que valoran la eficacia y seguridad de las HBPM en el tratamiento de la trombosis venosa profunda,^{66,36,65} publicadas entre 1992 y 1994, se observan los siguientes resultados dependiendo de la variable determinada:

- *Tamaño del trombo*: la variación del tamaño del trombo ha sido valorado en los estudios que lo consideraron de acuerdo con los métodos de Arnesen⁵⁵¹ y Marder.²⁷⁹ Comparando las flebografías antes y después del tratamiento, se observa una disminución del tamaño del trombo en el 60% de los pacientes tratados con HBPM y en el 50% de los tratados con HNF, mientras que el trombo creció en el 6% de los tratados con HBPM y en el 12% de los tratados con HNF. Considerando exclusivamente los estudios con enoxaparina, en los tratados con esta disminuye el trombo en el 58% de los pacientes y aumenta de tamaño en el 2%, mientras que en los del grupo control tratados con HNF, se reduce el tamaño del trombo en el 33% y aumenta en el 5%. Tanto para el grupo en general, como para la enoxaparina en particular, las diferencias entre los dos grupos de tratamiento son estadísticamente significativas, favoreciendo la utilización de las HBPM.

- *Complicaciones tromboembólicas sintomáticas*: en algunos de los estudios se ha llevado a cabo un seguimiento a largo plazo; las HBPM utilizadas en estos estudios han sido la enoxaparina (100 U anti-Xa / Kg cada 12 h.) , la logiparina (175 U anti-Xa / Kg cada 24 h.) y la fraxiparina (90 U anti-Xa / Kg cada 12 h.). Para todas ellas en conjunto se observa una reducción significativa de las complicaciones tromboembólicas; han sufrido complicaciones tromboembólicas el 2.7% de los pacientes tratados con HBPM y el 7.0% de los tratados con HNF. Estas diferencias son estadísticamente significativas.

- *Complicaciones hemorrágicas*: de los pacientes tratados con HBPM el 0.9% han sufrido hemorragia calificada como mayor, inferior al 3.2% de los tratados con HNF; diferencia que es significativa.

Recientemente, en el meta-análisis de Leizorovicz y col.⁴⁵¹ se han evaluado los resultados de 16 estudios randomizados que comparaban la eficacia y seguridad de las HBPM respecto a la HNF en el tratamiento

inicial de la trombosis venosa en un total de 2.045 pacientes. Se observó una ventaja significativa a favor de las HBPM en la reducción del trombo, y una tendencia no significativa, también favorable a las HBPM, cuando se valoran recurrencias, hemorragias y mortalidad total.

Del anterior análisis podemos concluir que las HBPM son más eficaces y seguras que la HNF en el tratamiento de la trombosis venosa. La disminución del número de recurrencias y de hemorragias importantes es estadísticamente significativa y de importancia clínica. Esta mayor eficacia de las HBPM tiene credibilidad biológica, es decir, se administran en dosis anticoagulantes más altas que las de la HNF, pero como dan lugar a efectos hemostáticos no anticoagulantes menos marcados, esas dosis anticoagulantes mayores no se acompañan de un aumento de las hemorragias.

Como son efectivas cuando se administran por vía subcutánea, incluso en una sola dosis al día, y como no precisan de control de laboratorio, es de esperar que reemplacen a la HNF.¹⁰⁷

5.- OTROS EFECTOS SECUNDARIOS DE LAS HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

El efecto anticoagulante y hemorrágico de la HNF puede neutralizarse con una dosis equivalente de sulfato de protamina. La actividad anti-factor IIa de las HBPM se neutraliza en su totalidad con una concentración equimolar de sulfato de protamina, pero su actividad anti-Xa solo se neutraliza parcialmente, cifrado entre un 20 y un 40% de la misma,^{552,553} posiblemente por que la protamina tenga dificultades para unirse a componentes de tan bajo peso molecular. Como el efecto hemorrágico de las HBPM se considera principalmente causado por su actividad anti-IIa, el sulfato de protamina puede utilizarse de manera eficaz para neutralizar una hemorragia causada por el tratamiento con cualquiera HBPM,⁵⁵⁴ lo que ha sido específicamente estudiado para la enoxaparina.⁵⁵⁵ El que las HBPM retengan cierta capacidad antitrombótica tras la administración de la protamina puede considerarse beneficioso en la clínica.⁵⁵⁶

La utilización de la heparina durante periodos de tiempo prolongados da lugar a osteoporosis.^{557,558} Aunque se han publicado datos que sugieren que el tratamiento con HBPM causa menos osteoporosis,^{559,71} los estudios experimentales indican que a dosis que supongan la misma actividad anti-Xa, las HBPM causan osteoporosis en grado similar a como lo hace la HNF.⁵⁶⁰

La trombocitopenia inducida por la heparina (definida como una cifra de plaquetas por debajo de 150.000 por mm³) aparece en un 5-10% de los pacientes tratados con HNF, de los cuales una fracción sustancial sufren fenómenos tromboembólicos asociados.^{561,562} Recientemente se ha observado que los anticuerpos que activan las plaquetas no son específicos para la heparina, sino para el complejo formado por la heparina y el factor 4 plaquetario, que al reaccionar con los glucosaminoglucanos de la superficie de las células endoteliales, causan lesiones estructurales en el endotelio y precipitan los eventos trombóticos acompañantes.⁵⁶³ Como las HBPM apenas poseen capacidad de unirse al factor 4 plaquetario, es de suponer que causen menos complicaciones de este tipo. En 1995, Warkentin y col. confirman esta suposición en un estudio clínico en el cual observaron que la trombocitopenia inducida por heparina, los fenómenos trombóticos asociados, y la aparición de anticuerpos IgG dependientes de heparina son más frecuentes en los pacientes tratados con HNF (2.7%) que en los tratados con HBPM (0%), diferencia que es estadísticamente significativa.⁵⁶⁴ Esto no significa que con la utilización de las HBPM se elimine totalmente esta complicación.^{565,566} Tampoco podemos asumir que las HBPM se puedan utilizar con seguridad en este síndrome cuando aparece en el curso del tratamiento con HNF,^{567,563} sin embargo, se ha visto la utilidad del heparinoide ORG 10172 en su tratamiento.⁵⁶⁸

6.- ENOXAPARINA (PK 10169)

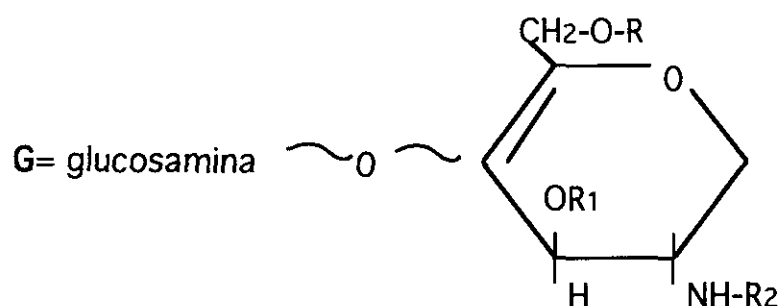
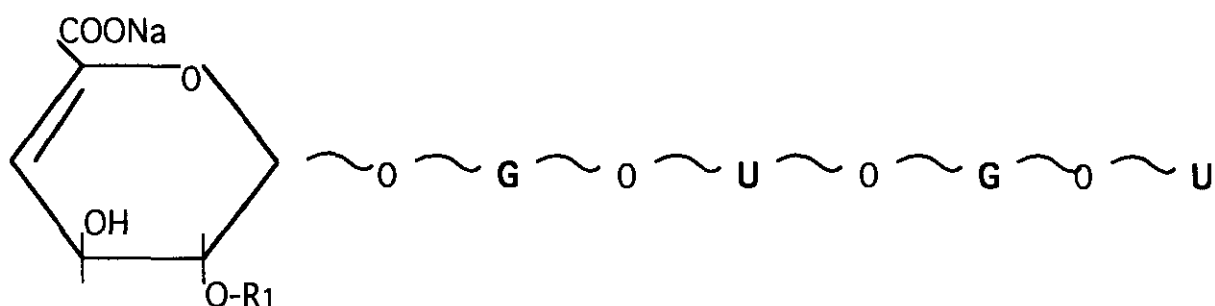
La enoxaparina (PK 10169 / RP 54563 de Pharmuka, Rhône-Poulenc Santé, Francia) se obtiene por despolimerización alcalina parcial y controlada de un éster bencílico de heparina.

Tiene estructura de 4-enopiranosona uronato en forma de sal sódica al final de la cadena. Su fórmula estructural se representa en la figura 12.

Figura 12

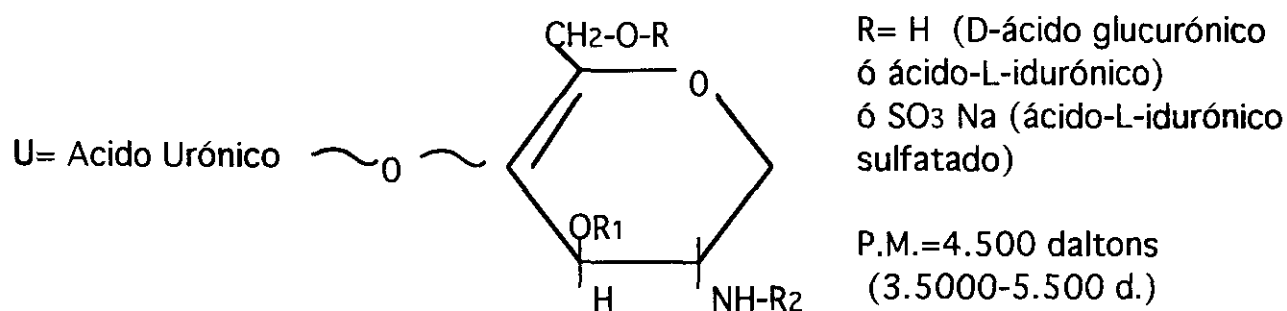
ENOXAPARINA (PK 10169)

FORMULA ESTRUCTURAL



$\text{R}_1 = \text{H}$ ó $\text{SO}_3 \text{ Na}$

$\text{R}_2 = \text{SO}_3 \text{ Na}$ ó $\text{CH}_3\text{-C}(=\text{O})\text{-}$



$\text{R} = \text{H}$ (D-ácido glucurónico
ó ácido-L-idurónico)
ó $\text{SO}_3 \text{ Na}$ (ácido-L-idurónico
sulfatado)

P.M.=4.500 daltons
(3.5000-5.500 d.)

Su peso molecular se encuentra entre 4.000 y 6.000 daltons. Por comparación con el Tercer Standard Internacional de Heparina muestra la siguiente actividad: según el análisis USP (United States Pharmacopeia), 40-60 UI / mg; actividad anti-Xa, 130-160 UI / mg; actividad anti-IIa, 20-40 UI / mg. Estos resultados corresponden con el patrón típico de una HBPM con una estrecha distribución de pesos moleculares. La actividad anticoagulante y la actividad anti-IIa son considerablemente menores, pero la actividad anti-Xa es comparable a la de la HNF.

La biodisponibilidad de la enoxaparina es superior al 90%, mientras que la de la HNF no supera el 25%.⁵⁵ La distribución de la enoxaparina está confinada en gran parte al espacio intravascular. La vida media de eliminación de la enoxaparina es aproximadamente unas cuatro veces mayor que la de la HNF, y permanece estable para cualquiera que sea la dosis administrada.^{57,42}

Comparada con otras HBPM, la enoxaparina tiene un perfil farmacocinético comparable al de la fraxiparina (CY 216).

Un gran número de ensayos clínicos han demostrado la eficacia de esta HBPM tanto en la profilaxis como en el tratamiento del tromboembolismo venoso.^{90,79,88,78,528,547,82,87,89,544,569,76,79,570,72,73,75}

3ª PARTE :
APORTACION PERSONAL

1.- MATERIAL Y METODOS

1.- PACIENTES:

En el Servicio de Geriátría del Hospital Universitario de San Carlos de Madrid, hemos estudiado pacientes ancianos consecutivos mayores de 70 años, de ambos sexos, diagnosticados de trombosis venosa profunda proximal mediante flebografía, la cual se había realizado ante la sospecha clínica de trombosis venosa profunda, con objeto de evaluar una HBPM como alternativa a los anticoagulantes orales en la profilaxis secundaria de la trombosis venosa profunda.

El grupo de pacientes vino determinado por aquellos diagnosticados de trombosis venosa profunda proximal mediante flebografía realizada en la Unidad de Radiología Vascular del Servicio de Radiodiagnóstico de la citada Institución, durante el periodo de tiempo comprendido entre enero de 1991 y febrero de 1992. La procedencia de los pacientes ha sido diversa, incluyéndose tanto enfermos que acudían al Servicio de Urgencias con clínica compatible, como enfermos ingresados en cualquier Servicio Médico o Quirúrgico de dicho Hospital, en los que se había considerado clínicamente esta complicación.

No se han incluido en el estudio a los pacientes que presentaban alguno de los siguientes criterios de exclusión: 1) úlcera péptica activa, 2) trastornos de la coagulación, 3) hemorragia activa de cualquier etiología, 4) historia de alergia al contraste flebográfico, 5) falta de obtención del consentimiento informado del paciente o del médico responsable del paciente durante el ingreso, 6) deterioro cognitivo sin adecuada supervisión por un cuidador formal, 7) historia de enfermedad tromboembólica en los dos años anteriores, 8) sospecha de clínica de embolia pulmonar que no se hubiese descartado por métodos objetivos, 9) historia de trombocitopenia inducida por heparina, 10) implantación de un filtro en la cava, 11) estados de hipercoagulación primarios, y 12) sospecha de una esperanza de vida inferior a los tres meses o de una

imposibilidad para el seguimiento. Todos los pacientes excluidos han sido documentados.

2.- METODO DE DIAGNOSTICO:

Los pacientes mayores de 70 años que a juicio de su médico presentaban clínica compatible con trombosis venosa profunda, fueron sometidos a **flebografía ascendente** del miembro inferior sintomático, una vez excluida historia de alergia al material de contraste y siempre que fuese técnicamente posible. La exploración flebográfica se ha efectuado con el paciente en decúbito supino. Se canaliza una vena del dorso del pie con un dispositivo de pequeño calibre (21 G). Seguidamente se colocan torniquetes justo por encima del tobillo y de la rodilla para impedir el paso del medio de contraste al sistema superficial y rellenar mejor el sistema profundo. Se procede entonces a inyectar el medio de contraste de alta concentración de yodo (350 mg / ml) a razón de 1 cc por segundo, mientras se van tomando imágenes seriadas a medida que asciende el medio de contraste por el sistema venoso profundo de la extremidad. La cantidad total inyectada depende de la capacidad del sistema venoso profundo, variando entre 50 y 100 cc. Para finalizar la exploración, y con objeto de ver adecuadamente contrastada la vena iliaca y la cava inferior, se levanta bruscamente la extremidad; de esta manera se consigue además el vaciamiento rápido del contraste, evitando el contacto prolongado con el endotelio vascular. La seguridad y eficacia de esta técnica de flebografía ascendente en supino con torniquetes han sido previamente documentadas.^{331,312}

El diagnóstico de trombosis venosa profunda proximal fue realizado por uno de los radiólogos de la Unidad de Radiología Vascular de nuestro Hospital. Como criterio diagnóstico se ha considerado principalmente la presencia constante de un defecto de relleno intraluminal presente en más de una proyección, teniéndose también en cuenta como criterio adicional la falta de opacificación de un segmento del sistema venoso profundo, con terminación abrupta de la columna de contraste en un sitio constante por debajo de ese segmento y la reaparición del medio de contraste en un lugar constante por encima de ese segmento. Se ha definido la trombosis venosa profunda proximal cuando había afectación de la vena poplítea o

de una más proximal. Los pacientes con trombosis venosa profunda distal no han sido considerados para el estudio ni tampoco documentados.

Los pacientes con trombosis venosa profunda determinada en el transcurso de la evaluación de una embolia de pulmón no se han considerado para el estudio ni han sido documentados. Del mismo modo, aquellos evaluados para estudio de la trombosis venosa propiamente dicha, y que presentaban clínica compatible con embolia pulmonar, solo han entrado en el estudio después de haber sido descartada la embolia de pulmón mediante pruebas objetivas. Se consideró que dichos síntomas no correspondían a un embolismo pulmonar si la gammagrafía pulmonar era informada como normal, siendo necesario descartar la embolia mediante arteriografía pulmonar ante cualquier otro nivel de probabilidad gammagráfica. De esta manera hemos conseguido excluir del estudio aquellos pacientes que habían sufrido embolismo pulmonar clínicamente significativo, sin embargo, no es posible excluir definitivamente la complicación embólica ya que el 50% de los pacientes con trombosis venosa documentada presentan embolia de pulmón clínicamente silente.
281,282,283,284

3.- METODOS: PROTOCOLO DE ESTUDIO.

Los pacientes diagnosticados de trombosis venosa profunda proximal mediante flebografía, una vez considerados los criterios de exclusión, se incluyeron en el estudio. Para tal fin se ha confeccionado un **protocolo de introducción en el estudio**. Dicho protocolo se ha completado durante el periodo de ingreso hospitalario. Si los pacientes sufrían complicaciones hemorrágicas o tromboembólicas durante el periodo de tratamiento agudo con heparina sódica, también eran excluidos del estudio. Estas exclusiones han sido documentadas.

PROTOCOLO DE INTRODUCCION EN EL ESTUDIO

a.- FILIACION:	Nombre:	Talla:
	Nº historia:	Peso:
	Edad:	Sexo:
	Fecha:	Nº del paciente:

b.- FACTORES DE RIESGO:

Insuficiencia cardíaca izquierda

Insuficiencia cardíaca derecha

Insuficiencia cardíaca congestiva

Infarto agudo de miocardio

Tromboembolismo venoso previo (anterior a 2 años):

Nº episodios TVP

Nº episodios TEP

Insuficiencia venosa crónica

Traumatismos:

Extremidades inferiores

Pelvis

Politraumatismos

otros

Fracturas:

Cadera

Fémur

Tibia-peroné

Otras

Neoplasias:

Colon

Pulmón

Ginecológica

Prostática

hematológica

Otras

Presencia de enfermedad metastásica

Obesidad

Inmovilidad superior a tres días:

Nº de días

Causa

Encamamiento prolongado

Paraplejía

Hemiplejía

Diabetes

Nefropatía

Enfermedad pulmonar crónica

Situación de Shock

Enfermedad articular de las extremidades inferiores

Síndrome de hiperviscosidad

Policitemia:

Vera

Secundaria

Esplenectomía

Trombocitosis

Hiperlipidemia

Accidente cerebrovascular

Homocistinuria

Deshidratación

Cirugía:

Intervenciones quirúrgicas repetidas

Duración de la cirugía mayor de tres horas

Intervención quirúrgica séptica

Cirugía torácica

Cirugía pélvica

Resección transuretral de próstata

Resección transabdominal de próstata

Cirugía abdominal

Neurocirugía

Cirugía de cadera

Cirugía de rodilla

Cirugía cardíaca

Cirugía vascular

c.- SITUACION FUNCIONAL-COGNITIVA BASAL:

Indice de Katz

Mini-Examen Cognoscitivo

d.- HISTORIA FARMACOLOGICA:

Anticoagulantes:

Dosis terapéutica

Dosis profiláctica

Antiagregantes plaquetarios

Diuréticos

Nitratos

Calcioantagonistas

Otros

e.- LUGAR DE APARICION DE LOS SINTOMAS:

Ambulatorio

Hospital

Residencia

f.- LOCALIZACION SEGUN SOSPECHA CLINICA:

Derecha v.s. Izquierda

Proximal v.s. Distal

g.- DATOS CLINICOS DE LA TVP:

Días desde inicio de los síntomas al diagnóstico

Dolor

Calor local

Aumento del perímetro de la extremidad

Diferencia de diámetro respecto de la otra extremidad:

Muslo

Pierna

Homans

Fiebre

Palpación de cordón venoso

Dilatación de la red venosa superficial

Empastamiento

Cambio de coloración

h.- SOSPECHA CLINICA DE EMBOLIA PULMONAR

Síntomas y signos

Indicación de gammagrafía pulmonar

i.- FLEBOGRAFIA RADIOLOGICA:

Fecha de realización

Vena afectada más proximal

Complicaciones

j.- GAMMAGRAFIA PULMONAR:

Fecha de realización

Resultado:

Normal

Probabilidad baja

Probabilidad media

Probabilidad alta

Indicación de la angiografía pulmonar

k.- ANGIOGRAFIA PULMONAR:

Fecha de realización

Resultado:

Normal

Compatible con embolia de pulmón

Complicaciones

l.- ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS BASICOS:

Hemograma

Bioquímica general

Análisis de orina y sedimento

Marcadores tumorales

Gasometría arterial basal

Radiología de tórax

Electrocardiograma

Proteinograma

Estudio básico de la coagulación (antes de anticoagulación)

Anticuerpos anticardiolipina

Ecografía abdominal

m.- CONTRAINDICACIONES RELATIVAS PARA LA ANTICOAGULACION:

Trombopenia
Hipertensión arterial sistólica superior a 200 mm Hg
Retinopatía hipertensiva o diabética
Cirugía reciente (10 días previos)
Creatinina sérica superior a 2 mg/dl
Tratamiento concomitante con antiagregantes plaquetarios
Caídas

n.- TRATAMIENTO AGUDO:

Días tras el inicio de los síntomas
Dosis
Descripción de los controles de coagulación (APTT)
Complicaciones

ñ.- COMPLICACIONES DURANTE EL TRATAMIENTO AGUDO:

Relacionadas con la trombosis venosa:
Días tras el inicio de los síntomas
Tipo
Control APTT
Relacionadas con el tratamiento anticoagulante:
Días tras el inicio del tratamiento
Tipo
Control APTT
No relacionadas con el tratamiento ni con la TVP:
Tipo
Contraindica la aleatorización

o.- PROFILAXIS SECUNDARIA (ALEATORIZACION):

Enoxaparina 40 mg s.c. cada 24 horas
Acenocumarol para INR entre 2.0 y 3.0

p.- LUGAR DE ALTA:

Domicilio
Institución

Una vez aleatorizada la modalidad de profilaxis secundaria, se han llevado a cabo **revisiones periódicas de los pacientes a intervalos fijos**. La *primera revisión* se ha realizado tres semanas después de la aleatorización, la *segunda revisión* a las seis semanas, la *tercera revisión* a los tres meses, la *cuarta revisión* a los seis meses, y la *quinta revisión* al año. Los pacientes y cuidadores fueron instruidos para reconocer o al menos sospechar la recurrencia de la trombosis venosa, la aparición de la complicación tromboembólica y las complicaciones relacionadas con el tratamiento anticoagulante, de manera que ante la aparición de cualquiera de dichos síntomas pudieran acudir a la consulta externa del Servicio de Geriatría o al Servicio de Urgencias, según conviniese. Estas revisiones se han denominado *incidentales*. Todas las revisiones periódicas y las incidentales han sido documentadas en un protocolo confeccionado y denominado como **protocolo de seguimiento**.

Si el paciente presentaba signos o síntomas sugerentes de recurrencia de la trombosis venosa, la confirmación diagnóstica había de realizarse mediante la flebografía. Del mismo modo, la sospecha clínica de embolismo pulmonar también precisaba de confirmación mediante la gammagrafía pulmonar y la arteriografía pulmonar, utilizadas estas según el proceso diagnóstico resumido en la tabla 7. La presencia de una complicación hemorrágica obligaba a determinar el estado de la coagulación en ese momento y a investigar el origen de la misma.

PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO

a.- FILIACION: Nombre:

Fecha:

Nº del paciente:

Nº de la revisión: 1ª , 2ª , 3ª , 4ª , 5ª , incidental

b.- FACTORES DE RIESGO:

Permanecen estables

Aumentaron

Disminuyeron

c.- INTRODUCCION AL TRATAMIENTO DE FARMACOS QUE
PUEDAN ALTERAR LA COAGULACION:

Tipo

d.- DATOS CLINICOS DE LA T.V.P.:

Dolor

Calor local

Diferencia del diámetro respecto de la otra extremidad:

Muslo

Pierna

Homan

Fiebre

Palpación de cordón venoso

Dilatación de la red venosa superficial

Empastamiento

Cambio de coloración

e.- SOSPECHA CLINICA DE EMBOLIA PULMONAR:

Síntomas

Signos

Indicación de estudios complementarios específicos

f.- EVALUACION SISTEMATICA DE LAS HEMORRAGIAS:

Melenas

Hematoquecia

Hematemesis

Vómitos en "posos de café"

Focalidad neurológica

Dolor e inflamación articular

Sangrados en las encías

Hematuria macroscópica

Dolor abdominal

Hemoptisis

Equimosis

Hematomas espontáneos o con mínimo traumatismo

Otros

g.- ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS BASICOS:

Hemograma (incluidas plaquetas)

Bioquímica básica

Sedimento urinario (microhematuria)

h.- CONTROLES DE COAGULACION (grupo de anticoagulación oral):

Fecha (/ /): INR

i.- ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS ESPECIFICOS SEGUN
INDICACION CLINICA PARA LA EVALUACION DE LAS
RECURRENCIAS Y DE LAS COMPLICACIONES EMBOLICAS:**Flebografía radiológica:**

Fecha de realización

Recurrencia de TVP

Síndrome postrombótico

Evolución flebográfica normal

Complicaciones

Gammagrafía pulmonar:

Fecha de realización

Resultado:

Normal

Probabilidad baja

Probabilidad media

Probabilidad alta

Indicación de la angiografía pulmonar

Angiografía pulmonar:

Fecha de realización

Resultado:

Normal

Compatible con embolia de pulmón

Complicaciones

j.- ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS ESPECIFICOS SEGUN
INDICACION CLINICA PARA LA EVALUACION DE LAS
COMPLICACIONES HEMORRAGICAS:

Esofagogastroduodenoscopia

Resultado:

Colonoscopia

Resultado:

TAC cerebral

Resultado:

Broncoscopia

Resultado:

Artrocentesis

Resultado:

Otros

k.- RESUMEN DE COMPLICACIONES:

Ninguna

Recurrencia de TVP

Embolia pulmonar

Hemorragia:

Tipo

Clasificación:

Mayor

Menor

Trombopenia inducida por heparina

Osteoporosis sintomática

Exitus laetalis

Causa

Método de diagnóstico de la causa

Otras

l.- SEGUIMIENTO TERAPEUTICO:

Bueno

Aceptable

Pobre

4.- REGIMENES TERAPEUTICOS:

Todos los pacientes iniciaron tratamiento con heparina sódica endovenosa, en pauta de administración intermitente, el mismo día en que fueron diagnosticados mediante la flebografía de trombosis venosa profunda proximal.

Se ha utilizado la vía intravenosa en pauta intermitente, ya que es el proceder habitual de administrar la heparina para el tratamiento de la trombosis venosa en nuestro Hospital. Es igualmente efectiva que la administración en perfusión continua para evitar la recurrencia del tromboembolismo venoso,⁴⁴² sin embargo en algunos estudios resultó ser menos segura.^{442,443}

Se inició el tratamiento con un bolo endovenoso de 5.000 UI de heparina sódica, administrándose posteriormente 4.000 UI de heparina sódica cada 4 horas durante el primer día, para proceder al primer control de heparina a la mañana del día siguiente, a partir del cual se ajustaba la dosis de heparina sódica para mantener el tiempo parcial de tromboplastina activada, en la mitad del intervalo entre dosis, entre 1.5 y 2 veces el control normal. Todos los pacientes se han mantenido en tratamiento con heparina sódica endovenosa en dosis que mantuviesen un tiempo parcial de tromboplastina activada, en la mitad del intervalo entre dosis, entre 1.5 y 2 veces el control normal, durante un periodo de 10 días.

A pesar de que la tendencia actual es hacia la pauta de tratamiento breve,^{447,446} manteniendo la heparina endovenosa de 4 a 5 días, lo que supone una serie de ventajas,^{444,449,450} en nuestro estudio hemos elegido la pauta de tratamiento prolongado durante 10 días por ser el proceder habitual en nuestro Hospital, y por que la pauta corta puede no ser la adecuada en aquellos pacientes con trombosis venosa ileofemoral,^{46,445} ya que fueron excluidos de un estudio⁴⁴⁷ y representaron una mínima proporción en el otro.⁴⁴⁶ Este tipo de pacientes con afectación iliaca representa un porcentaje muy importante en nuestro estudio.

Una vez obtenido el consentimiento informado del paciente, o de su familiar más directo cuando el paciente sufría deterioro cognitivo, se procedía a la aleatorización de la pauta de profilaxis secundaria, para

recibir ya fuese acenocumarol o enoxaparina. La aleatorización se ha realizado el día séptimo de tratamiento, utilizando un sistema de sobres cerrados dispuestos y elegidos al azar.

Los pacientes pertenecientes al **grupo de anticoagulación oral**, iniciaron tratamiento con 4 mg de acenocumarol por vía oral a las 16:00 horas del noveno día de tratamiento con heparina sódica, para administrar otros 4 mg de acenocumarol a las 16:00 horas día décimo, suspendiéndose el tratamiento con heparina sódica a las 24:00 horas del décimo día. A las 8:00 horas del undécimo día se extraía una muestra de sangre para determinar la actividad de protrombina y así ajustar la dosis necesaria de acenocumarol para mantener un INR entre 2.0 y 3.0. Para el control de la anticoagulación oral se utilizó tromboplastina de placenta humana, *Tromborel®* (Behring). Los controles de coagulación fueron realizados por los hematólogos de la Unidad de Coagulación del Servicio de Hematología, con desconocimiento por su parte de los pacientes que pertenecían al estudio. La frecuencia de los controles de coagulación dependía principalmente de la estabilidad de los niveles, y era ordenada por el médico de la Unidad de Coagulación. Los pacientes y sus cuidadores eran instruidos al alta respecto al manejo del tratamiento anticoagulante, su pauta de administración, sus efectos secundarios y sus interacciones con otros medicamentos y con modificaciones dietéticas. Cuando un paciente no acudía a uno de los controles, ese mismo día, personal de la Unidad de Coagulación se ponía en contacto telefónico con el paciente para indicarle en consecuencia.

El tratamiento anticoagulante oral se ha mantenido durante tres meses, contados exactamente desde el mismo día de la aleatorización, salvo en aquellos pacientes con historia documentada de tromboembolismo venoso previo a dos años antes de la introducción en el estudio, en los cuales la anticoagulación oral se ha prolongado hasta los seis meses.

Los controles periódicos realizados por el investigador, indicados en el protocolo de seguimiento del estudio, eran independientes de los controles de coagulación. En los controles periódicos de seguimiento clínico, no se influía en el control de la coagulación, únicamente se valoraba lo adecuado del control anticoagulante, el cual ha sido clasificado como bueno (dentro del INR deseado en más del 75% de los controles), aceptable (dentro del INR deseado en el 50 - 75% de los controles), y

pobre (dentro del INR deseado en menos del 50% de los controles).

Los pacientes pertenecientes al **grupo de la enoxaparina**, iniciaron tratamiento con 40 mg (equivalentes a 4.000 Unidades Internacionales Inhibidoras del Factor X activado) por vía subcutánea a las 8:00 horas del undécimo día de tratamiento con heparina sódica, administrándose al mismo tiempo que la última dosis de heparina sódica. A partir de ese momento, se mantenía el tratamiento con 40 mg de enoxaparina, administrándola una vez al día, por vía subcutánea. Antes del alta se había instruido a los pacientes y cuidadores en la técnica de administración subcutánea de la enoxaparina. Los pacientes de este grupo no fueron sometidos a ningún tipo de control del tratamiento anticoagulante, asistiendo únicamente a los controles periódicos realizados por el investigador, indicados en el protocolo de seguimiento del estudio.

El tratamiento con enoxaparina se ha mantenido durante tres meses, contados exactamente desde el mismo día de la aleatorización, salvo en aquellos pacientes con historia documentada de tromboembolismo venoso previo a dos años antes de la introducción en el estudio, en los cuales la administración de enoxaparina se ha prolongado hasta los seis meses.

Durante el tratamiento tanto con acenocumarol como con enoxaparina, los pacientes no han sido tratados con ácido acetilsalicílico, dipiridamol, ni triflusal.

5.- CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO:

El cumplimiento del tratamiento con acenocumarol ha sido valorado mediante la determinación del tiempo de protrombina, habiéndose clasificado como bueno (dentro del INR deseado en más del 75% de los controles), aceptable (dentro del INR deseado en el 50 - 75% de los controles), y pobre (dentro del INR deseado en menos del 50% de los controles). El cumplimiento terapéutico de los pacientes del grupo de la enoxaparina se ha valorado contando los viales utilizados, que el paciente traía en las visitas de seguimiento.

6.- VALORACION DE LOS PRINCIPALES SUCEOS:

Un suceso principal ha sido la **recurrencia de la trombosis venosa**, o la aparición de una **complicación embólica** (embolismo pulmonar), cualquiera de ellas documentada mediante una prueba objetiva.

El diagnóstico de la recurrencia de una trombosis venosa profunda sigue siendo problemático,^{306,173,571,349} incluso utilizando métodos objetivos, principalmente en los pacientes con trombosis venosa profunda proximal extensa.¹⁷³ Las manifestaciones clínicas de la recurrencia no siempre son sensibles ni específicas,³⁰⁶ sin embargo, en la mayoría de los ensayos clínicos que han valorado diferentes pautas de tromboprofilaxis secundaria,^{1,34,70} se ha observado que la especificidad del diagnóstico clínico de la recurrencia es sorprendentemente alta, considerando su escasa especificidad en los pacientes que sufren el primer episodio de trombosis venosa. A la vista de los datos previos, parece suficiente repetir la flebografía para el diagnóstico de la recurrencia solamente ante la sospecha clínica de la misma. La sospecha clínica de la recurrencia viene dada por la reaparición de los síntomas que habían desaparecido tras el tratamiento del episodio inicial.

Cuando un paciente presentaba síntomas o signos sugerentes de recurrencia de la trombosis venosa, se realizaba una nueva flebografía. El diagnóstico se consideraba confirmado cuando aparecía un nuevo defecto de repleción en la flebografía que no estuviese presente en la exploración previa.

Cuando en un paciente se sospechaba clínicamente el embolismo pulmonar, el diagnóstico se confirmaba mediante la gammagrafía pulmonar y la arteriografía pulmonar, utilizadas estas según el proceso diagnóstico resumido en la tabla 7.^{310,425,413} Se ha considerado como sospecha clínica del embolismo pulmonar, y por tanto indicación para estudios objetivos, a la presencia de cualquiera de los síntomas o signos que para esta entidad han sido descritos.^{572,112,411,310}

El otro evento principal valorado en el estudio ha sido la **complicación hemorragia** durante el periodo de profilaxis secundaria en ambos

grupos. El diagnóstico del sangrado se ha llevado a cabo según se describe en el protocolo de seguimiento, siendo siempre preciso el diagnóstico etiológico del mismo, tanto si este había ocurrido dentro de los límites deseados del INR, como si había ocurrido por encima de dichos límites.

Las complicaciones hemorrágicas se han clasificado en mayores y en menores, de acuerdo con los criterios previamente descritos por Doyle y col.⁵⁷¹ Se ha considerado una hemorragia mayor cuando se acompaña de un descenso del nivel de hemoglobina igual o superior a 2gr/dl, si son necesarias dos o más unidades para estabilizar el cuadro, si es retroperitoneal, si ocurre en una articulación protésica, si es intracraneal, o si es causa del fallecimiento del paciente. Todos los otros tipos de hemorragia fueron considerados como menores. Los hematomas en el lugar de administración de la enoxaparina no han sido considerados como complicación hemorrágica, a menos que den lugar a la suspensión del tratamiento, en cuyo caso se considerarían como hemorragia menor.

Se han considerado también **otros tipos de complicaciones**, ya fuesen específicas de una de las dos modalidades de tratamiento, tales como la necrosis cutánea inducida tanto por la cumarina como por la heparina, la trombocitopenia inducida por la heparina, las complicaciones vertebrales osteoporóticas diagnosticadas según los criterios de Melton y col.,⁵⁷³ el hipoaldosteronismo inducido por la heparina,⁵⁷⁴ o el propio *éxitus laetalis*, del que se ha perseguido la documentación etiológica exacta.

7.- INTERPRETACION DE LAS PRUEBAS DIAGNOSTICAS:

Teniendo en cuenta la naturaleza de los tratamientos, no es posible ni ético utilizar un diseño doble-ciego para el estudio. Para evitar parcialidad o sesgo, las principales pruebas objetivas fueron interpretadas por especialistas ajenos al estudio. El control del tratamiento anticoagulante fue llevado a cabo por la Unidad de Coagulación de nuestro Hospital, desconociendo los hematólogos que pacientes de los que acudían a control a su clínica pertenecían al estudio. Por otra parte, el diagnóstico definitivo de la recurrencia de la trombosis venosa fue realizado por uno de los radiólogos de la Unidad de Radiología Vascular de nuestro Hospital, comparando la exploración actual con la del momento de la introducción en el estudio, desconociendo a que grupo de tratamiento pertenecía el

paciente. El diagnóstico del embolismo pulmonar fue realizado según el protocolo ya descrito, habiendo sido interpretados los resultados, tanto de la gammagrafía pulmonar como de la arteriografía pulmonar, por los especialistas correspondientes con desconocimiento de si el paciente pertenecía o no al estudio.

8.- ANALISIS ESTADISTICO:

El objetivo de este estudio es verificar si dos modalidades terapéuticas son igualmente efectivas y seguras en la profilaxis secundaria de la trombosis venosa proximal en ancianos. El principal suceso a medir para valorar la efectividad es la recurrencia de la trombosis venosa o la aparición del embolismo pulmonar, ambos documentados por pruebas objetivas. Por otra parte, el principal suceso a medir para valorar la seguridad es la complicación hemorrágica.

Para el estudio de los sucesos principales se llevó a cabo un análisis bivariable por la necesidad de comparar una variable dependiente con una independiente, ambas nominales, y de diseño no pareado.

Para el análisis bivariable de variables nominales dependientes e independientes de un estudio de diseño no pareado, pueden utilizarse diferentes métodos estadísticos.⁵⁷⁵ Dichos métodos son de dos tipos generales: métodos exactos y aproximaciones a la normal. El método exacto para determinar la diferencia entre proporciones es la "prueba exacta de Fisher", la cual utilizamos cuando alguna de las frecuencias predichas por la hipótesis nula es menor de 5. Los métodos de aproximación más utilizados son la aproximación a la normal y la prueba del "chi cuadrado". Actualmente se considera que la aproximación a la normal y el "chi cuadrado" son equivalentes en el análisis bivariable. En nuestro estudio utilizamos la prueba del "chi cuadrado" para la comparación de las variables cualitativas. No hemos utilizado en ningún caso correcciones de continuidad tales como la de Yates, pues actualmente hay desacuerdo entre los estadísticos respecto de su utilidad.⁵⁷⁵

Para la comparación de variables cuantitativas se ha utilizado la prueba de la t de Student.

Se expresan los límites de confianza para la incidencia de los sucesos principales con una confianza del 95%.

Se ha considerado con significación estadística a los valores de "p" menor de 0.05, calculados con dos colas.

Para el análisis estadístico de los datos se ha utilizado el programa "StatView® SE + Graphics" (Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA, 1987), el cual también se ha usado para la representación gráfica. Tanto este programa estadístico como el procesador de textos se han manejado en un ordenador Apple® Macintosh™ LC.

II.- RESULTADOS

1.- PACIENTES:

Fueron evaluados para entrar en el estudio ciento cincuenta y tres pacientes mayores de 70 años diagnosticados de trombosis venosa profunda proximal mediante flebografía realizada ante la sospecha clínica. Cincuenta y tres pacientes fueron excluidos del estudio antes de la aleatorización por cumplir alguno de los criterios de exclusión. Los motivos de exclusión, estrictamente documentados, son los siguientes: úlcera péptica activa (1 paciente); hemorragia mayor durante el tratamiento inicial con heparina sódica (2 pacientes, en uno de ellos hematuria secundaria a urotelioma, y en otro un gran hematoma en los músculos rectos anteriores del abdomen); imposibilidad para obtener el consentimiento informado del paciente o familiares (5 pacientes); no considerarlo oportuno el médico responsable del paciente durante el ingreso (6 pacientes); deterioro cognitivo sin adecuada supervisión por un cuidador formal (7 pacientes); historia de enfermedad tromboembólica en los dos años anteriores (11 pacientes); presencia de embolia pulmonar *clínicamente significativa confirmada por pruebas objetivas* (8 pacientes); sospecha de una esperanza de vida inferior a los tres meses (10 pacientes); y sospecha de que el seguimiento iba a ser imposible (3 pacientes).

De los cien pacientes que entraron en el estudio, cincuenta fueron asignados al grupo de la enoxaparina y otros cincuenta a el grupo del acenocumarol, mediante la aleatorización previamente descrita. Las características clínicas de los pacientes en el momento de entrar en el estudio debían ser similares en ambos grupos, para que pudiesen ser comparables.

Se han analizado las características clínicas generales, consideradas en estudios previos, que pudieran influir en los resultados del estudio, tales como la edad, el sexo, el tiempo transcurrido desde el comienzo de los síntomas hasta el inicio del tratamiento, la vena afecta más proximal, las contraindicaciones relativas para la anticoagulación, la persistencia del factor de riesgo al alta, el peso, la historia de tromboembolismo previo, la

presencia de una neoplasia asociada, la asociación con cirugía o traumatismo, entre otras. No se han observado diferencias significativas en el análisis estadístico al comparar cada una de estas variables en ambos grupos (Tabla 15).

Por las peculiares características de la población anciana estudiada, ha sido necesario incluir datos de la valoración geriátrica, que pudieran influir en el pronóstico. En este sentido hemos analizado en ambos grupos la capacidad funcional determinada por el Índice de Katz, la situación cognitiva evaluada por el Mini-Examen Cognoscitivo, y los niveles de albúmina en plasma, en el momento de la inclusión en el estudio. No se han observado diferencias significativas en el análisis estadístico al comparar cada una de estas variables en los dos grupos (Tabla 16).

Todos los pacientes que incluyemos en el estudio sufrían una trombosis venosa sintomática, ya que en ningún caso el diagnóstico ha sido el resultado del *screening* de pacientes de alto riesgo asintomáticos. Hemos comparado los signos y los síntomas de las trombosis venosas en ambos grupos, y tampoco se han observado diferencias significativas (Figura 13).

La sospecha clínica de la localización de la trombosis venosa ha guardado una escasa correlación con la localización exacta determinada por la flebografía. Del grupo total de pacientes, todos ellos con trombosis venosa profunda proximal, se había catalogado clínicamente como afectación únicamente distal al 27% de los pacientes. La posibilidad que ese grupo menos sintomático tuviese un mejor pronóstico, no interfiere en el resultado del estudio ya que se distribuyeron aleatoriamente entre los dos grupos, 12 en el grupo de la enoxaparina y 15 en el de anticoagulación oral. (Figura 14)

Dentro de lo que consideramos trombosis venosa proximal, la afectación trombotica del sistema venoso puede llegar a afectar venas más o menos proximales, suponiéndose para aquellas con afectación más proximal (iliaca) un peor pronóstico tanta a largo como a corto plazo. Como se esquematiza en la figura 15, no existe diferencia significativa entre los dos grupos ($P=0.611$).

No se ha perdido ningún paciente del seguimiento en el periodo previsto de un año, a excepción natural de los enfermos que han fallecido. Es

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES DE AMBOS GRUPOS A LA ENTRADA EN EL ESTUDIO

CARACTERISTICA	ENOXAPARINA	ACENOCUMAROL	
Edad media	80.9	79.3	P=0.167
Sexo (H/M)	17/33	24/26	P=0.154
Peso	58.2	60.9	P=0.139
Días desde comienzo síntomas	6.9	6.5	P=0.734
Tromboembolismo venoso previo	5	7	P=0.538
Neoplasia asociada	9	7	P=0.647
Parálisis de extremidades	1	2	P=0.557
Insuficiencia cardíaca congestiva	4	8	P=0.218
Inmovilidad	11	8	P=0.444
Cir. general, ortopédica o trauma	7	5	P=0.538
Idiopático (sin factor de riesgo)	9	11	P=0.617
Factor de riesgo al alta (>/=<)	11/30/9	9/29/12	P=0.724
Extrem. inferior afecta (D/I)	17/33	22/28	P=0.305
Sospecha TEP (descartado) al ingreso	6	8	P=0.564
Dif. máxima perímetro muslo (cm)	3.6	3.3	P=0.556
Dif. máxima perímetro pierna (cm)	4.3	3.9	P=0.308
Prolongación del tratam. 6 meses	5	7	P=0.538
Contraindicaciones relativas para la anticoagulación oral	5	5	P=1.000

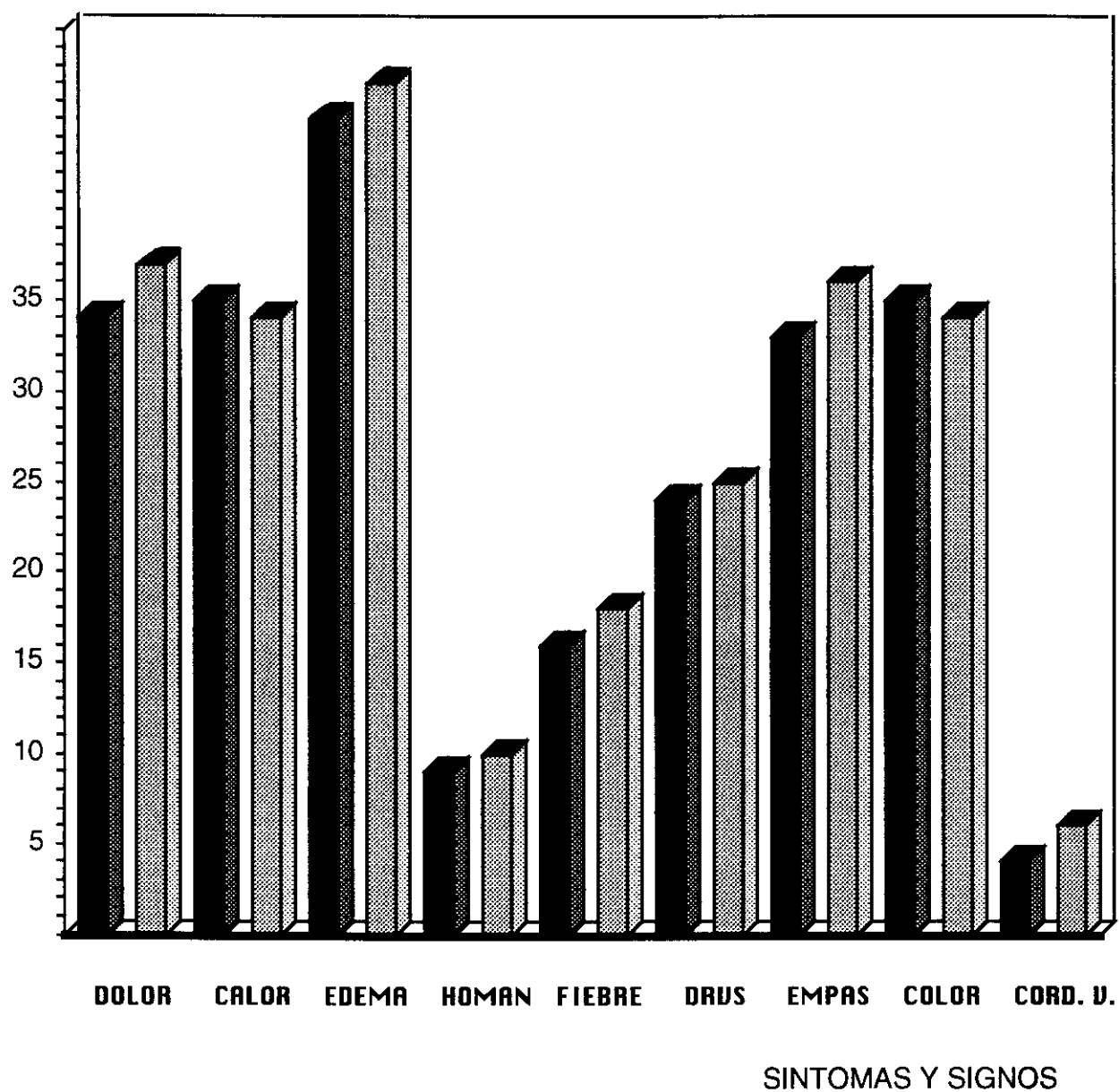
Tabla 16

**CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES DE AMBOS
GRUPOS A LA ENTRADA EN EL ESTUDIO**

VALORACION GERIATICA			
CARACTERISTICA	ENOXAPARINA	ACENOCUMAROL	
Situación cognitiva basal (MMT \geq 25 / MMT < 25)	31/19	34/16	P=0.529
Situación funcional basal (Indice de Katz)			
Katz A	11	12	P=0.141
Katz B	13	14	
Katz C	8	16	
Katz D	9	5	
Katz E, F, G	9	3	
Destino al alta (domicilio/institucionaliz.)	43/7	45/5	P=0.538
Albúmina (media en cada grupo)	3.45	3.34	P=0.277
Fibrilación auricular	11	5	P=0.101

SINTOMAS Y SIGNOS DE LA TROMBOSIS VENOSA EN AMBOS GRUPOS

Nº PACIENTES



= ENOXAPARINA



= ACENOCUMAROL

DRUS = dilatacion de la red venosa superficial

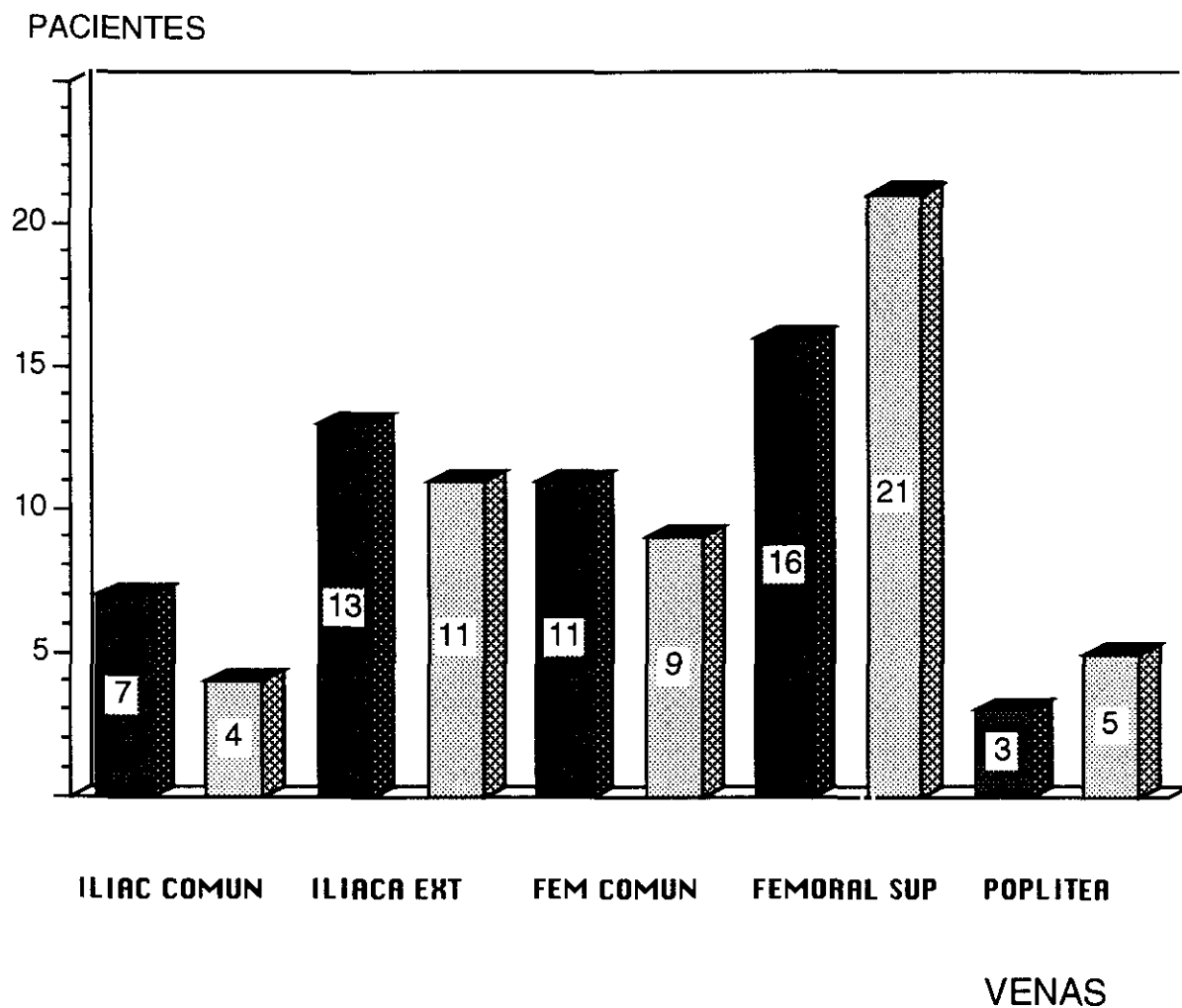
EMPAS = empastamiento

CORD. V. = cordon venoso

** diferencias no significativas entre los dos grupos*

Figura 14

LOCALIZACION MAS PROXIMAL DEL TROMBO



* DIFERENCIAS NO SIGNIFICATIVAS ENTRE LOS DOS GRUPOS

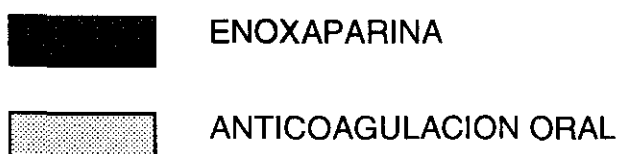
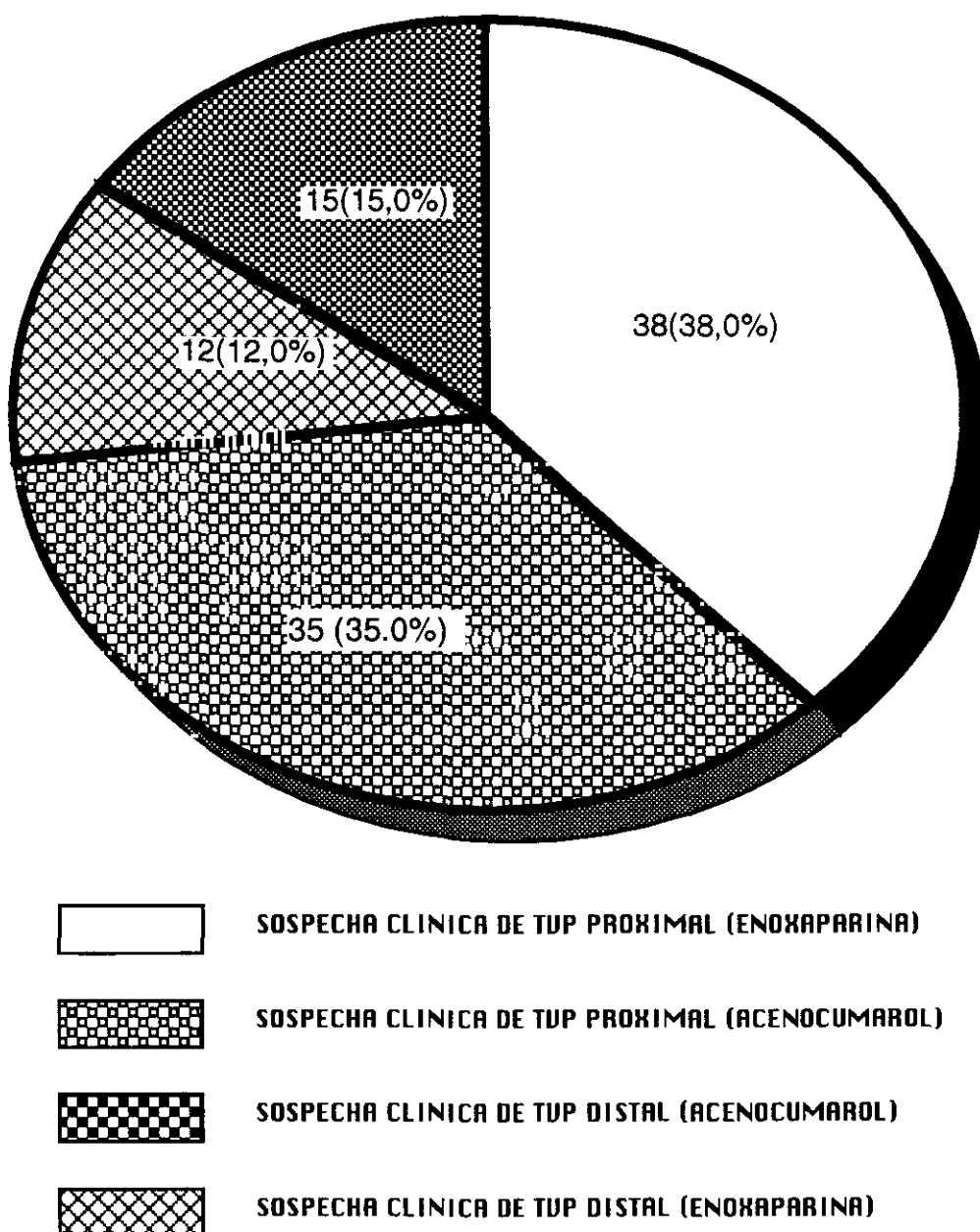


Tabla 15

SOSPECHA CLINICA DE LA LOCALIZACION DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA



* DIFERENCIAS NO SIGNIFICATIVAS ENTRE AMBOS GRUPOS

necesario puntualizar que tres pacientes que permanecían vivos en el momento de la última revisión (dos del grupo de anticoagulación oral y uno del grupo de enoxaparina) no han acudido a ella, uno por sufrir Enfermedad de Parkinson invalidante, y dos de ellos por trasladar su domicilio a otra Comunidad Autónoma. En los tres casos se ha contactado con ellos telefónicamente, asegurándonos de que se encontraban asintomáticos.

El cumplimiento del tratamiento ha sido bueno en ambos grupos de tratamiento, con algunas salvedades. Cuatro pacientes en el grupo de la enoxaparina han cometido irregularidades leves en el seguimiento terapéutico: uno de ellos inyectó la enoxaparina en el muslo durante al menos 15 días por recomendación de su enfermera de cupo; dos pacientes olvidaron administrar la dosis por un periodo inferior a 4 días; y un cuarto paciente descansaba del tratamiento los domingos por problemas de enfermería en su ambulatorio. Este último paciente, con antecedentes de tromboembolismo venoso, ha sufrido recurrencia durante el tratamiento. Además, en otros cinco pacientes de este grupo, el número de viales utilizados que traían a la consulta no correspondía exactamente con las dosis necesarias para ese periodo de tiempo; en todos los casos aseguraron haber administrado correctamente la enoxaparina, atribuyendo el problema al almacenaje de los viales usados.

El seguimiento del tratamiento en los pacientes pertenecientes al grupo de la anticoagulación oral ha sido valorado mediante la determinación del tiempo de protrombina. Se clasificó como bueno en 15 pacientes (30%), aceptable en 28 pacientes (56%), y pobre en 7 pacientes (14%).

En una paciente ha sido necesario suspender la anticoagulación oral durante un periodo de cinco días para proceder a la realización de una biopsia renal, reiniciándose a los tres días el tratamiento. En otra paciente, de muy avanzada edad, que repetidamente presentaba controles fuera del INR deseado, se consideró oportuno suspender la anticoagulación prematuramente a las seis semanas al identificarse un INR de 9.8, sin hemorragia asociada; posteriormente la evolución clínica fue satisfactoria, sin embargo, el quinto mes acudió al Servicio de Urgencias por clínica compatible con embolia de pulmón, el cual fue confirmado mediante gammagrafía pulmonar, informada como de alta probabilidad. La exploración de las extremidades inferiores reveló datos compatibles

con recurrencia de la trombosis venosa, lo que también ha sido confirmado mediante flebografía.

2.- RECURRENCIAS DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO:

Durante el periodo total de seguimiento (un año), sufrieron recurrencia del tromboembolismo venoso ocho de los 50 pacientes (16%) que habían sido tratados con enoxaparina, y seis de los 50 pacientes (12%) que habían sido tratados con acenocumarol. Todas ellas son recurrencias del tromboembolismo venoso confirmadas por pruebas objetivas. La diferencia entre ambos grupos no es estadísticamente significativa ($P=0.564$).

Puesto que la incidencia de recurrencias del tromboembolismo venoso observada en el grupo de la enoxaparina es del 16%, es improbable ($P<0.05$) que la incidencia real sea menor del 7.64% o mayor del 29.66%. Para la incidencia de recurrencias observada en el grupo de la anticoagulación oral del 12%, es poco probable ($P<0.05$) que la incidencia real sea menor del 4.97% o mayor del 25%. Los intervalos de confianza de ambos grupos se solapan en su mayor parte, lo que da idea de la poca diferencia que existe entre la eficacia de ambas pautas de tratamiento. En la tabla 17a y 17b se muestran las recurrencias sintomáticas, confirmadas mediante una prueba objetiva, en ambos grupos.

Durante el periodo de tratamiento general (tres primeros meses), ocurrieron recurrencias en dos pacientes (4%) del grupo de la enoxaparina y en un paciente (2%) del grupo de anticoagulación oral. Como la incidencia de recurrencias del tromboembolismo venoso observada en el grupo de la enoxaparina durante los primeros tres meses es del 4%, es improbable ($P<0.05$) que la incidencia real sea menor del 0.7% o mayor del 14.8%. La incidencia de recurrencias observada en el grupo de la anticoagulación oral es del 2%, siendo poco probable ($P<0.05$) que la incidencia real sea menor del 0.1% o mayor del 12%. Los intervalos de confianza de ambos grupos se superponen en gran parte. En cinco pacientes del grupo de la enoxaparina y en siete del grupo de la anticoagulación oral se ha prolongado la profilaxis secundaria hasta los seis meses; un paciente tratado con enoxaparina ha sufrido recurrencia durante este periodo.

Tabla 17a

**RECURRENCIAS SINTOMATICAS DEL TROMBOEMBOLISMO
VENOSO, DOCUMENTADAS POR PRUEBAS OBJETIVAS,
EN AMBOS GRUPOS**

	<u>ENOXAPARINA</u>	<u>ACENOCUMAROL</u>
<u>DURANTE EL PERIODO DE PROFILAXIS</u>		
PERIODO HABITUAL (3 MESES) TVP	<ul style="list-style-type: none"> • día 1 (idiopática) • día 34 (EPOC) <i>TOTAL TVP: 2</i>	<ul style="list-style-type: none"> • día 9 (Neo próstata) <i>TOTAL TVP: 1</i>
TEP	Ninguno	Ninguno
PERIODO DE PROLONGACION (De 3 a 6 meses)* TVP	<ul style="list-style-type: none"> • 5º mes (TEV previo+LLC) <i>TOTAL TVP :1</i>	Ninguna
TEP	Ninguno	Ninguno
<u>DURANTE EL PERIODO DE SEGUIMIENTO</u>		
TVP	<ul style="list-style-type: none"> • 4º mes(TVP+TEP+Muerte) (ICC) • 7º mes (Centenaria) • 7º mes (TVP bilateral) (Neo. ovario) • 8º mes (Encamamiento) • 11º mes (Neo. colon) <i>TOTAL TVP: 5</i>	<ul style="list-style-type: none"> • 4º mes (ICC) • 5ª mes (TVP+TEP) (idiopática)# • 7ª mes (TEV previo) • 8º mes (TEV previo) • 9º mes (Neo. endometrio) <i>TOTAL TVP: 5</i>
TEP**	<ul style="list-style-type: none"> • 4º mes (EPOC) <i>TOTAL TEP: 1</i>	<ul style="list-style-type: none"> • 5º mes (idiopática) <i>TOTAL TEP: 1</i>

* prolongación de profilaxis en 5 pacientes con enoxaparina y en 7 con acenocumarol

se había suspendido prematuramente la anticoagulación

** Ambos pacientes también incluidos en el grupo de TVP (no considerar en el total general)

ICCC: insuficiencia cardíaca congestiva, LLC: leucemia linfática crónica

Tabla 17b

**RECURRENCIAS SINTOMATICAS DEL TROMBOEMBOLISMO
VENOSO, DOCUMENTADAS POR PRUEBAS OBJETIVAS,
EN AMBOS GRUPOS**

RESUMEN GENERAL

	<u>ENOXAPARINA</u>	<u>ACENOCUMAROL</u>
<u>DURANTE EL PERIODO DE PROFILAXIS</u>		
PERIODO HABITUAL (3 primeros meses)		
TVP	• 2 pacientes	• 1 paciente
TEP	Ninguno	Ninguno
	<i>{diferencia no significativa : P=1.000}</i>	
PERIODO DE PROLONGACION (del 3 al 6º mes) Unicamente en: -grupo enoxaparina: 5 pacientes -grupo acenocumarol: 7 pacientes		
TVP	• 1 paciente	Ninguna
TEP	Ninguno	Ninguno
	<i>{diferencia no significativa : P=0.617}</i>	
<u>DURANTE EL PERIODO DE SEGUIMIENTO</u> (del 4º mes al año)		
TVP	• 4 pacientes	• 4 pacientes
TEP + TVP	• 1 paciente	• 1 paciente
<u>RECURRENCIAS TOTALES DURANTE UN AÑO</u>		
TVP y/o TEP	8 pacientes	6 pacientes
	<i>{diferencia no significativa : P=0.564}</i>	

De los pacientes del grupo de la enoxaparina que han sufrido recurrencia de la enfermedad tromboembólica, dos ocurrieron durante los primeros tres meses de tratamiento; dos durante el segundo trimestre, uno de ellos en el periodo de prolongación del tratamiento; y cuatro durante el último semestre de seguimiento. En uno de los pacientes se sospechó la recurrencia a las 20 horas de administrar la primera dosis de enoxaparina, confirmándose mediante flebografía ese mismo día; no relataba historia previa de tromboembolismo, y el estudio exhaustivo a que fue sometido no puso de manifiesto un trastorno procoagulante primario ni secundario. El día 34 de tratamiento con enoxaparina otra paciente acudió al Servicio de Geriátrica para revisión incidental al haber notado aumento del perímetro de la extremidad inferior, acompañado de dolor e impotencia funcional desde dos días antes. La exploración flebográfica ese mismo día confirmó la recurrencia. Otra paciente con historia de tromboembolismo venoso, por tanto sometida a seis meses de profilaxis secundaria, afecta además de una leucemia linfocítica crónica en estadio B II, acude al Servicio de Urgencias en el quinto mes con clínica compatible con recurrencia de la trombosis venosa, la que también ha sido confirmada mediante la flebografía. Un paciente afecto de insuficiencia cardíaca secundaria a miocardiopatía dilatada de probable origen isquémico y en fibrilación auricular, que había evolucionado favorablemente de su primer episodio de trombosis venosa profunda durante los tres meses de tratamiento con enoxaparina, sufre hacia finales del cuarto mes y de manera súbita disnea severa de reposo, por lo que ingresó en el Hospital. Ante la sospecha clínica de embolismo pulmonar se había iniciado anticoagulación con heparina endovenosa en el mismo momento del ingreso. A las 24 horas la gammagrafía pulmonar fue informada como de alta probabilidad para embolismo pulmonar. A pesar de haberse alcanzado niveles adecuados de anticoagulación, la evolución fue desfavorable falleciendo posteriormente en situación de *cor pulmonale* agudo. Los restantes cuatro pacientes del grupo de la enoxaparina que han tenido recurrencia del proceso, ha sido durante el segundo semestre de seguimiento. Una paciente centenaria sufre recurrencia en el séptimo mes. También a finales del séptimo mes, otra paciente que de base padecía un cáncer ovárico, acude por presentar clínica de trombosis venosa a nivel de ambas extremidades inferiores, confirmándose mediante la flebografía que se trataba de una trombosis venosa profunda bilateral. Una paciente

encamada a causa de un gran deterioro cognitivo, presenta clínica compatible durante el octavo mes, habiéndose también confirmado la recurrencia. Por último, un paciente afecto de cáncer de colon en estadio C de Dukes, también fue diagnosticado de recurrencia de la trombosis venosa en el undécimo mes. Este enfermo ya había sido estudiado por este motivo durante el tercer mes, sin embargo la flebografía había sido informada como síndrome posttrombótico.

De los pacientes anticoagulados con acenocumarol que han sufrido recurrencia de la enfermedad tromboembólica, solo una ha tenido lugar durante los tres meses de tratamiento; dos durante el segundo trimestre, ninguno de ellos con prolongación del tratamiento; y tres durante el último semestre de seguimiento. En uno de los pacientes se sospechó la recurrencia de la trombosis venosa en el noveno día de anticoagulación oral mientras aun permanecía hospitalizado, confirmándose mediante flebografía. Este paciente se encontraba afecto de un cáncer de próstata con metástasis generalizadas; el control de coagulación el día anterior mostraba un INR de 1.7. En el cuarto mes otro paciente acudió al Servicio de Urgencias al haber notado aumento del perímetro de ambas extremidades inferiores, más evidente en la extremidad afecta, en la cual se observaban además signos inflamatorios. La flebografía bilateral confirmó la recurrencia de la trombosis venosa. Este paciente sufría de base insuficiencia cardíaca congestiva, evidente clínica y radiológicamente en el momento de la evaluación de la recurrencia; la gammagrafía pulmonar que resultó de baja probabilidad, hace poco probable la complicación embólica como la causa de la disnea del paciente. En el quinto mes otra paciente acudió al Servicio de Urgencias por clínica compatible con embolia de pulmón, la cual fue confirmada mediante gammagrafía pulmonar, informada como de alta probabilidad. La exploración de las extremidades inferiores reveló datos compatibles con recurrencia de la trombosis venosa, lo que también ha sido confirmado mediante flebografía. Esta paciente, de muy avanzada edad, repetidamente había presentado controles fuera del INR deseado, por lo que decidimos suspender la anticoagulación prematuramente a las seis semanas al identificarse un INR de 9.8, sin hemorragia asociada; desde ese momento hasta que aparecieron los síntomas la evolución había sido satisfactoria.

Un paciente con historia de tromboembolismo venoso, por tanto con seis meses de profilaxis secundaria, acude al Servicio de Geriátría en el séptimo mes, 20 días después de haberle suspendido la anticoagulación oral, con clínica compatible con recurrencia de la trombosis venosa, confirmándose mediante la flebografía. Un paciente con historia de tromboembolismo sufre recurrencia en el octavo mes, casi dos meses después de haberle suspendido la anticoagulación oral; la clínica era muy florida, y la flebografía puso de manifiesto una afectación muy severa que incluía la presencia de un trombo flotante en la vena cava. Por último, una paciente afecta de carcinoma de endometrio, ha sido diagnosticada de recurrencia de la trombosis venosa en el noveno mes.

Otros pacientes, aparte de los previamente descritos, han sido evaluados para descartar recurrencia de la trombosis venosa profunda y de su complicación embólica, con resultados negativos. En este sentido se han llevado a cabo 30 flebografías (14 en el grupo de enoxaparina y 16 en el grupo de la anticoagulación oral; $P=0.662$), y 15 gammagrafías pulmonares (8 en el grupo de la enoxaparina y 7 en el de la anticoagulación oral; $P=0.779$). En dos pacientes del grupo de la enoxaparina fue necesario recurrir a la arteriografía pulmonar para clarificar el diagnóstico.

3.- COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS:

Durante el periodo de tratamiento hemos observado complicaciones hemorrágicas en un solo paciente (2%) tratado con enoxaparina y en seis (12%) de los tratados con acenocumarol ($P=0.116$; prueba exacta de Fisher, valor de P con 2 colas). En la tabla 18 describimos las complicaciones hemorrágicas.

Como la incidencia de hemorragias observadas durante el periodo de tratamiento en el grupo de la enoxaparina es del 2%, es improbable ($P<0.05$) que la incidencia real sea menor del 0.1% o mayor del 12%. En el otro grupo la incidencia de hemorragias mientras ha durado la anticoagulación oral ha sido del 12%, siendo poco probable ($P<0.05$) que la incidencia real sea menor del 4.9% o mayor del 25%. Los intervalos de confianza de ambos grupos se superponen parcialmente.

Tabla 18

COMPLICACIONES HEMORRAGICAS

GRUPO DE PROFILAXIS CON ENOXAPARINA

H. MAYORES	Ninguna
H. MENORES	1 paciente
Hemoptisis (Neo pulmón)	

GRUPO DE PROFILAXIS CON ANTICOAGULACION ORAL

H. MAYORES	2 pacientes
-Hemorragia cerebral (Neo colon + Metast. cerebrales) INR 2.9 día 51 FALLECIMIENTO	
-Hemorragia digestiva baja (Neo colon) INR 3.0 día 12	
H. MENORES	4 pacientes*
-Hemoptisis (bronquiectasias) + Hematuria (sondaje) INR 2.1 INR ?	
-Hematuria (ninguna) INR 3.4	
-Hematuria (cistitis por E. Coli) INR 2.4	
-Epistaxis (ninguna) INR ?	

DIFERENCIA ENTRE AMBOS GRUPOS

(Prueba exacta de Fisher, valor de P con dos colas)

H. MAYORES P=0.494 (n.s.)

H. TOTALES P=0.111 (n.s.)

* Uno de los pacientes ha sufrido dos hemorragias menores (para el análisis estadístico se ha considerado el número de pacientes, no de hemorragias)

La única complicación hemorrágica acontecida en los pacientes tratados con enoxaparina ha sido catalogada como menor, y ha correspondido a una hemoptisis que cuantificamos inferior a 30 cc en una paciente que de base estaba afecta de un adenocarcinoma pulmonar.

Dos de las complicaciones hemorrágicas que tuvieron lugar en el grupo de anticoagulación oral han sido catalogadas de mayores. Un paciente afecto de cáncer de colon (estadio C de Dukes), que había sido intervenido 4 meses antes de desarrollar la trombosis venosa, sufre a finales del segundo mes de anticoagulación oral clínica de focalidad neurológica. La TAC cerebral confirma gran hemorragia cerebral intraparenquimatosa sobre proceso metastásico. Ante la presencia de hipertensión intracraneal y deterioro progresivo del nivel de consciencia, se iniciaron medidas antiedema, a pesar de lo que evolucionó desfavorablemente falleciendo a los 3 días. El nivel de anticoagulación el día del ingreso era adecuado (INR: 2.9). El otro paciente que padeció una complicación hemorrágica mayor, había entrado en el estudio por presentar trombosis venosa proximal, sin haberse identificado un factor de riesgo de tromboembolismo venoso. Había transcurrido sin incidencias y con buena evolución durante el tratamiento con heparina, y durante los primeros días de anticoagulación oral. Doce días después de haberse iniciado la anticoagulación oral, el paciente sufre hemorragia digestiva baja profusa con inestabilidad hemodinámica, que precisó de plasma fresco y concentrados de hematíes para la estabilización hemodinámica y de la coagulación. El estudio endoscópico reveló la presencia de una neoplasia de colon a 35 cm del margen anal como la causa del sangrado. Al ingreso en el Servicio de Urgencias el INR era de 3.

En los otros cuatro pacientes la complicación hemorrágica fue catalogada de menor. Uno de los pacientes sufrió primero hematuria, en relación con sondaje vesical, y un mes más tarde hemoptisis. Desconocemos el nivel de anticoagulación durante el episodio de hematuria, siendo el deseado cuando apareció la hemoptisis. Realizamos gammagrafía pulmonar para descartar embolia de pulmón, que resultó ser de baja probabilidad. Finalmente la hemoptisis se atribuyó a bronquiectasias. Dos pacientes presentaron hematuria macroscópica, uno de ellos en presencia de niveles de INR por encima del deseado. En una de las pacientes se observó infección urinaria por E. Coli durante el sangrado. El otro paciente

acudió al Servicio de Urgencias por epistaxis anterior leve, que cedió con taponamiento local. En ninguno de los pacientes con complicación hemorrágica menor fue necesario suspender la anticoagulación.

Dos pacientes han alcanzado niveles de anticoagulación extremos. Una de ellas de muy avanzada edad y con controles repetidamente fuera del límite deseado, por lo que ante la presencia de un INR de 9.8, sin hemorragia asociada, decidimos suspender prematuramente la anticoagulación. En otra paciente se ha detectado en uno de los controles un INR de 7.8 sin sangrado asociado, se suspendió la anticoagulación durante dos días mientras permanecía en observación hospitalaria, para reiniciarla posteriormente.

4.- OTRAS COMPLICACIONES:

En el grupo de la anticoagulación oral no hemos observado otras complicaciones aparte de las hemorrágicas previamente descritas.

En el grupo tratado con enoxaparina aparecieron con frecuencia hematomas en el lugar de la inyección, que en ningún caso obligaron a suspender al tratamiento.

Dos pacientes tratadas con enoxaparina han sufrido complicaciones osteoporóticas del tipo de aplastamientos vertebrales, en una de ellas después de 5 meses de tratamiento. En otras dos aparecieron dolores óseos inespecíficos que no pudieron ser atribuidos a otra etiología, desapareciendo en una de ellas un mes después de finalizar el tratamiento. En total cuatro pacientes (8%) tratados con HBPM sufrieron osteoporosis sintomática, que contrasta con ninguna (0%) en los tratados con acenocumarol ($P=0.117$).

No hemos identificado ningún caso de trombocitopenia inducida por la enoxaparina.

Durante el tratamiento agudo con heparina se han observado una serie de complicaciones que no impidieron la aleatorización. En total dos pacientes en el grupo posteriormente tratado con enoxaparina y cinco en el de anticoagulación oral ($P=0.436$). Estas complicaciones han sido: colecistitis, sepsis de origen urinario por enterococo faecalis, hipertransaminasemia por heparina, crisis comicial de origen vascular, intoxicación digitálica, traumatismo craneoencefálico con TAC craneal

normal, y retención aguda de orina. Un total de once pacientes han presentado alteración en las transaminasas durante el tratamiento agudo con heparina, observando una posterior normalización de dichas enzimas hepáticas durante el periodo de profilaxis secundaria ya fuese con enoxaparina o acenocuarol.

5.- FALLECIMIENTOS:

Durante el año de seguimiento han fallecido 17 pacientes (17%), de los cuales diez (20%) pertenecían al grupo de la enoxaparina y siete (14%) al de anticoagulación oral. No existe diferencia significativa entre los dos grupos ($P=0.424$). En la tabla 19 describimos los fallecimientos y sus causas.

Un paciente de cada grupo ha fallecido de complicación directa derivada del tromboembolismo venoso y del tratamiento anticoagulante. En el grupo de la enoxaparina un paciente con insuficiencia cardíaca de base, sufre hacia finales del cuarto mes clínica de embolismo pulmonar, con gammagrafía pulmonar de alta probabilidad, falleciendo posteriormente en situación de *cor pulmonale* agudo. En el grupo de la anticoagulación oral, un paciente afecto de cáncer de colon, presenta después de dos meses de anticoagulación oral clínica de focalidad neurológica, confirmándose una gran hemorragia cerebral intraparenquimatosa sobre lesión metastásica, llevando al falleciendo a los 3 días.

En el grupo de la HBPM la causa principal de muerte ha sido la progresión de la enfermedad neoplásica de base. Un anciano con cáncer de pulmón en estadio avanzado falleció por progresión de su enfermedad neoplásica en el tercer mes de seguimiento; otro paciente con neoplasia de próstata con metástasis a diferentes niveles, también ha fallecido por progresión de su enfermedad a finales del tercer mes de seguimiento; una anciana con cáncer de ovario falleció en el sexto mes por progresión local de la enfermedad que se había complicado finalmente con insuficiencia renal aguda por uropatía obstructiva bilateral; un enfermo con cáncer de estómago ha fallecido en el octavo mes por una hemorragia digestiva alta masiva; una enferma con el diagnóstico de macroglobulinemia de Waldstromg fallece a finales del cuarto mes de seguimiento a causa de

Tabla 19

FALLECIMIENTOS Y SUS CAUSAS EN AMBOS GRUPOS DE TRATAMIENTO

GRUPO DE PROFILAXIS CON ENOXAPARINA

<u>ENFERMEDAD DE BASE</u>	<u>CAUSA DE LA MUERTE</u>	<u>FECHA DE LA MUERTE</u>
CARDIOPATIA ISQUEMICA	INFARTO AGUDO MIOCARD.	1º mes (día 27)
NEO PULMON	PROGRESION ENFERMEDAD	3º mes
NEO PROSTATA	PROGRESION ENFERMEDAD	3º mes
INSUF. CARDIACA CONG.	EMBOLIA DE PULMON	4º mes
M. WALDESTRONG	SEPSIS GRAM NEGATIVOS	4º mes
NO CONOCIDA	ACCIDENTE CEREBROVASC.	4ºmes
NEO OVARIO	INSUF. RENAL AGUDA	6º mes
NEO ESTOMAGO	HEMORRAGIA DIGESTIVA	8º mes
FIBRILACION AURICULAR	ACCIDENTE CEREBROVASC.	11º mes
DEMENCIA DEGENERAT.	SEPSIS ULCERAS DECUBITO	12º mes

GRUPO DE PROFILAXIS CON ACENOCUMAROL

<u>ENFERMEDAD DE BASE</u>	<u>CAUSA DE LA MUERTE</u>	<u>FECHA DE LA MUERTE</u>
NEO COLON +(mtx cerb)	HEMORRAGIA CEREBRAL	2º mes
DEMENCIA MIXTA	NEUMONIA ASPIRATIVA	5º mes
HIPERNEFFROMA	PROGRESION ENFERMEDAD	5º mes
ENF. CEREBROVASC.	SEPSIS NO FILIADA	7ºmes
E.P.O.C.	COMA HIPERCAPNICO	10º mes
NEO PULMON	PROGRESION ENFERMEDAD	10º mes
NEO COLON	CAQUEXIA	12º mes

DIFERENCIA ENTRE AMBOS GRUPOS
(Chi-cuadrado, valor de P no corregido)
P=0.424 (n.s.)

una sepsis por Gram negativos. Uno de los pacientes de este grupo, afecto de cardiopatía isquémica, ingresa en la UCI el día 27 de seguimiento por dolor torácico y shock cardiogénico, falleciendo a las 12 horas en fibrilación ventricular. Los estudios complementarios mostraban alteraciones electrocardiográficas típicas de infarto agudo de miocardio anterolateral, y elevación de la CPK y de su fracción MB. No fue posible descartar el embolismo pulmonar mediante pruebas objetivas ni realizar necropsia, sin embargo el diagnóstico de IAM parece evidente. Dos pacientes fallecieron a causa de enfermedad cerebrovascular isquémica, uno de ellos a finales del cuarto mes de seguimiento y el otro en el undécimo mes. Una paciente encamada por Enfermedad de Alzheimer de muy larga evolución, fallece al final del año de seguimiento por sepsis de origen en úlceras por presión infectadas.

También en el grupo de anticoagulación oral la principal causa de muerte ha sido la progresión de la enfermedad neoplásica de base. Un paciente con enfermedad pulmonar crónica muy evolucionada, en situación basal de insuficiencia respiratoria global, ingresa en el décimo mes por reagudización de probable origen infeccioso. Se ha realizado gammagrafía pulmonar que se informó como de baja probabilidad. Desarrolló hipercapnia progresiva y falleció en coma hipercápnico a los pocos días. Una enferma con gran deterioro cognitivo de origen mixto y con graves alteraciones de la deglución fallece por neumonía aspirativa en el quinto mes de seguimiento. Otro anciano sufre en el cuarto mes un accidente cerebrovascular trombótico con afasia mixta total, parálisis del hemicuerpo derecho e imposibilidad para la deglución lo que llevó a instaurar alimentación por sonda nasogástrica a perpetuidad. Tres meses más tarde fallece en sepsis de origen no filiado. El resto de los fallecimientos de este grupo ocurren en relación con la progresión de la enfermedad neoplásica de base. Una paciente fallece a los 5 meses de seguimiento a causa de un hipernefoma con enfermedad metastásica; otro fallece en el décimo mes por la progresión de un cáncer de pulmón; y finalmente otra paciente fallece por caquexia a causa de un cáncer de colon pocos días antes de cumplir el año de seguimiento.

III.- DISCUSION:

Los resultados de este estudio, abierto y aleatorizado, indican que la enoxaparina, administrada por vía subcutánea en dosis fijas de 4.000 unidades anti-Xa una sola vez al día y sin ningún tipo de control de la coagulación, es tan efectiva como la anticoagulación oral con acenocumarol y posiblemente más segura.

Actualmente la practica habitual en el tratamiento de la trombosis venosa profunda consiste en la administración de heparina por vía parenteral durante los primeros días (tratamiento agudo), manteniendo posteriormente la anticoagulación oral durante al menos tres meses (profilaxis secundaria).⁵⁷⁶ La profilaxis secundaria es necesaria en los pacientes con trombosis venosa profunda proximal, con trombosis venosa distal sintomática, y en aquellos que sufren complicación embólica. La incidencia de recurrencias durante los siguientes tres meses sin dicha profilaxis es del 25%, pero menor del 4% cuando se mantiene la anticoagulación durante ese periodo.^{1,2} Los antagonistas de la vitamina K por vía oral son por tanto, el tratamiento convencional y el de elección para la gran mayoría de los pacientes.^{4,5,6,7,8,9}

La incidencia de recurrencias durante los tres meses que ha durado la profilaxis secundaria en nuestro estudio ha sido del 3% para el grupo general. Dos pacientes pertenecían al grupo de la enoxaparina, lo que supone un 4% de los enfermos de ese grupo, y un paciente pertenecía al grupo de anticoagulación oral, un 2% de la población de ese grupo de tratamiento. *La diferencia entre los dos grupos no ha sido significativa.* Durante todo el año de seguimiento 14 pacientes han sufrido recurrencias demostradas por métodos objetivos (14%). Ocho pacientes habían sido tratados con enoxaparina, y representan el 16% de ese grupo, mientras que los otros seis habían sido tratados con acenocumarol, configurando el 12% de este grupo. La diferencia entre ambos grupos no tiene significación estadística ($P=0.564$).

Antes de aceptar estos resultados es importante considerar si los eventos observados pudieran deberse a la introducción de algún sesgo, particularmente por que el estudio carece de un diseño doble ciego. Por la naturaleza de los tratamientos a que han sido sometidos nuestros pacientes, no es ético un diseño doble ciego.

Las características de los enfermos de ambos grupos son comparables al inicio del estudio, no solo desde el punto de vista del riesgo de recurrencia tromboembólico y del riesgo de complicaciones hemorrágicas, sino que también respecto de su pronóstico funcional e incluso vital.

La elección de un método para detectar la recurrencia de una trombosis venosa profunda es difícil, ya que el resultado de la prueba puede ser anormal por persistir las alteraciones causadas por la trombosis venosa inicial;¹⁷³ dependiendo el diagnóstico muchas veces de la disponibilidad de los resultados previos para poder hacer comparaciones.³⁴² De los pacientes con trombosis venosa que han sido tratados con anticoagulantes, aproximadamente el 10-20% presentaran síntomas y signos sugerentes de una recurrencia de la trombosis venosa durante el año siguiente al episodio inicial.^{173,396} La prevalencia estimada de trombosis venosa verdadera en este grupo de pacientes con síntomas de recurrencia es del 30-40%.¹⁷³ La mejor estrategia estudiada para este grupo de pacientes ha sido la utilización combinada de la pletismografía de impedancia con el fibrinógeno radiactivo y la flebografía. Con esta combinación, evaluada en un largo seguimiento clínico fue posible tomar la decisión clínica apropiada en el 95% de los pacientes.¹⁷³ También han sido evaluadas en el diagnóstico de la recurrencia de la trombosis venosa la pletismografía de manera aislada,³⁹⁶ y el doppler color solo y asociado a la ultrasonografía de compresión.^{362,382,359}

En nuestro estudio disponíamos de los venogramas con los que se había diagnosticado cada paciente al entrar en el estudio, por lo tanto elegimos la flebografía como prueba objetiva de diagnóstico de las recurrencias. No se ha sometido sistemáticamente a la flebografía a todos los pacientes durante el periodo de seguimiento, reservándola únicamente para aquellos en los que aparecían datos clínicos sugerentes de recurrencia. Tampoco hemos realizado sistemáticamente otros métodos de diagnóstico no invasivo de manera que su positividad fuese lo que indicara la flebografía, pues en estudios previos se ha observado que la especificidad del

diagnóstico clínico de la recurrencia de la trombosis venosa es sorprendentemente alta, considerando su escasa especificidad cuando aparece por primera vez.¹ De esta manera, repitiendo la flebografía ante la mínima sospecha clínica posiblemente no hemos pasado por alto ninguna recurrencia. En catorce pacientes (28%) del grupo de la enoxaparina se observaron datos clínicos que nos llevaron a indicar la flebografía, lo que ha ocurrido también en dieciséis (32%) de los tratados con acenocumarol. De igual modo hemos procedido con la gammagrafía pulmonar ante la sospecha clínica de embolia de pulmón, siendo esta necesaria en ocho pacientes (16%) del grupo de la enoxaparina y en siete (14%) del grupo de la anticoagulación oral. No hay significación estadística en la diferencia en la sospecha clínica de recurrencias entre los dos grupos.

Para evitar parcialidad en el diagnóstico de la trombosis venosa recurrente, la interpretación de la flebografía fue hecha por los especialistas del Servicio de Radiología Vascular que desconocían a que grupo pertenecía cada paciente.

Para evitar que los pacientes del grupo de la anticoagulación oral gozasen de un mayor control por la necesidad de realizar controles periódicos de la coagulación, se ha diseñado el estudio de manera que los controles de coagulación fuesen independientes de las revisiones de seguimiento en el Servicio de Geriátrica. Por otra parte, el Servicio de Hematología desconocía cuales de los pacientes que acudían al control de coagulación pertenecían al estudio.

El número total de pacientes del estudio pudiera no parecer excesivo. En este sentido se debe considerar la dificultad que supone encontrar pacientes de edad tan avanzada para completar un estudio prospectivo de estas características. Por la frecuente aparición (cercano al 50%) del principal suceso a valorar, recurrencia de la trombosis venosa, cuando no se utiliza un método de profilaxis secundaria adecuada, cincuenta pacientes en cada grupo parecen suficientes para determinar significación estadística si la pauta de tratamiento que proponemos no fuese efectiva. En estudios previos, que utilizaron la población general, en los cuales se valoraron otras pautas de profilaxis secundaria incluyeron un número similar de pacientes.^{1,34,21,71} Otros parámetros valorados cuya aparición es menos frecuente, como por ejemplo las complicaciones hemorrágicas, pudieran estar influidas por un error estadístico tipo II.

Por todo lo anterior, no parece posible que nuestros resultados estén influidos por algún tipo de sesgo o parcialidad.

Al comparar nuestros resultados con los de otros estudios que han valorado las recurrencias del tromboembolismo venoso con diferentes métodos de profilaxis secundaria observamos unos resultados similares a los obtenidos por los otros investigadores. Son los nuestros, resultados en concordancia con aquellos donde se han utilizado pautas consideradas aceptables de profilaxis secundaria como la anticoagulación oral^{13,34,1} y la HNF subcutánea en dosis ajustadas,³⁴ y muy superiores a los que han utilizado pautas inaceptables de profilaxis tales como el placebo² o la HNF subcutánea en dosis fijas.¹ También nuestros resultados están en la línea de otros dos estudios recientes que valoran la eficacia y seguridad de las HBPM en la profilaxis secundaria de la trombosis venosa profunda.^{71,70}

En 1979 se publicaron los resultados del primer estudio¹ que ha intentado buscar una alternativa a la anticoagulación oral en la profilaxis secundaria de la trombosis venosa, obteniéndose una frecuencia de recurrencias inaceptables para el grupo de la HNF subcutánea en dosis fijas (5.000 UI. cada 12 horas), la cual ha sido del 47% en los pacientes con trombosis venosa profunda proximal, comparado con el 0% en los tratados con anticoagulación oral.

En 1982 Hull y col.³⁴ han publicado los resultados de un estudio donde habían comparado la warfarina con la HNF subcutánea en dosis ajustadas, observando recurrencia durante el tratamiento en el 1.9% de los tratados con warfarina y en el 3.8% de los tratados con heparina. En este mismo estudio,³⁴ al año de seguimiento el índice de recurrencias fue del 7.6% para los tratados con warfarina y del 9.4% para los tratados con HNF. También en 1982, el mismo grupo de investigadores¹³ obtiene frecuencias de recurrencia similares durante la profilaxis secundaria en el estudio en el que han comparado dos intensidades diferentes de anticoagulación oral, 2.1% en el grupo de moderada intensidad y 2% en el de alta intensidad de anticoagulación.

Los resultados de ambos estudios^{1,34} están en concordancia con la efectividad del régimen de profilaxis secundaria utilizada en nuestro estudio. En el primero de los estudios¹ que incluía únicamente 68 pacientes, la frecuencia de recurrencias en el grupo de la HNF en dosis

fijas ha sido del 25% para todo el grupo y del 47% para los pacientes con trombosis venosa proximal durante el periodo de tratamiento. La frecuencia de recurrencias del 4% durante el periodo de tratamiento en los pacientes que hemos tratado con enoxaparina es evidentemente favorable comparado con el 47% de los tratados con HNF en dosis fijas. En el siguiente estudio³⁴ en el cual se utilizaban dosis ajustadas de HNF la frecuencia de recurrencias durante el periodo de profilaxis (3.8%) han sido similares a las de nuestro estudio (4%). Al año de seguimiento la frecuencia de recurrencias en los pacientes de nuestro estudio, tanto en los tratados con enoxaparina (16%) como en los tratados con acenocumaryl (12%), ha sido mayor que en el estudio de Hull, en el cual al año de seguimiento habían observado recurrencias en el 7.6% de los pacientes tratados con warfarina y en el 9.4% de los tratados con HNF en dosis ajustadas. Este peor pronóstico a largo plazo de los pacientes de nuestro estudio se explica por diversos motivos: a) la gran mayoría de los pacientes de nuestro estudio tienen enfermedades médicas de base, al contrario de lo que ocurre en el estudio de Hull en donde la mitad de los pacientes son traumatológicos, en los cuales el pronóstico a largo plazo es más favorable,⁴⁵⁸ b) todos los pacientes de nuestro estudio eran sintomáticos a la entrada en el estudio, mientras que los dos tercios de los pacientes de Hull habían sido detectados mediante *screening* en enfermos de alto riesgo asintomáticos, los cuales también gozan de un mejor pronóstico,² y c) la edad media de nuestros pacientes es muy superior y podría condicionar un peor pronóstico.

Recientemente, en 1994 se publican los resultados de dos estudios europeos en los cuales se han utilizado dos HBPM en la profilaxis secundaria de la trombosis venosa profunda.^{71,70} El primero de ellos, llevado a cabo en Barcelona por Monreal y col.,⁷¹ compara la HNF (10.000 UI por vía subcutánea cada 12 horas) con una HBPM (dalteparina, 5.000 UI anti-Xa por vía subcutánea cada 12 horas), manteniendo el tratamiento durante 3 o 6 meses. El estudio catalán solamente incluía pacientes con contraindicación para la anticoagulación oral, entre los que destacaban, entre otros, la edad superior a 80 años y el deterioro cognitivo, caracteres que también definen la mayor parte de los pacientes que entraron en nuestro estudio. Desafortunadamente hay grandes diferencias en el diseño de ambos estudios como para hacerlos

comparables, sobre todo en términos de eficacia. En el estudio de Monreal entraron pacientes con embolia pulmonar, mientras que en el nuestro hemos excluido razonablemente los pacientes con complicación embólica clínicamente significativa, del mismo modo, el principal suceso valorado en el estudio de Monreal ha sido la embolia de pulmón, mientras que en el nuestro ha sido la recurrencia de la trombosis venosa profunda. Finalmente, la HBPM ha sido diferente en los dos estudios, y la dosis equivalente de HBPM ha sido de 4.000 U anti-Xa en nuestro estudio y de 10.000 U anti-Xa en el estudio catalán. Por el contrario, a pesar de que la pauta de tratamiento con que se ha comparado la HBPM es diferente en los dos estudios, acenocumarol en uno y HNF subcutánea en el otro, ambos regímenes de profilaxis son igual de eficaces según se ha demostrado en investigaciones previas.³⁴ En el estudio catalán ninguno de los pacientes tratados con la HBPM ha sufrido recurrencia del tromboembolismo venoso (0%), mientras que en nuestro estudio el índice de recurrencias mientras ha durado el tratamiento ha sido del 4%. Estas diferencias pueden ser explicadas simplemente por que el suceso valorado en nuestro estudio, la trombosis venosa profunda, es una manifestación más frecuente del tromboembolismo venoso que el embolismo pulmonar evaluado en el estudio de Monreal y col., y por que la dosis de HBPM utilizada en el estudio catalán duplica las nuestras. La mayor dosificación de la HBPM no debe ser considerada de manera absoluta, pues cabe tener en cuenta al respecto el peso de los pacientes, con un peso medio de 58 ± 9 Kg en nuestros ancianos y de 71 ± 16 en el estudio de Monreal y col. El estudio italiano de Pini y col.⁷⁰ tiene un diseño similar al nuestro, utilizando la misma HBPM (enoxaparina) en dosis idénticas a las de nuestro estudio (4.000 U anti-Xa por vía subcutánea cada 24 horas) y comparándola respecto de la anticoagulación oral, en su caso con warfarina, pero manteniendo INR similares a los de nuestro estudio. Difiere del nuestro en varios aspectos, entre los que destacamos: a) en el tratamiento agudo utilizaron la HNF por vía subcutánea, a diferencia del nuestro en el cual elegimos la vía endovenosa, ambas pautas de efectividad similar según ha sido demostrado previamente,^{439,440,441} b) no han utilizado la flebografía para diagnosticar la trombosis venosa en todos los pacientes, pero la estrategia utilizada, una combinación de pletismografía y D-dímeros, ha demostrado un valor predictivo positivo para el diagnóstico de la trombosis venosa del 96%,⁵⁷⁷ c) han incluido un

número significativo de trombosis venosas distales, las cuales han sido excluidas en nuestro estudio por su pronóstico mucho más favorable, y d) sobre todo la edad media de los pacientes, 65 años en el estudio italiano y 80 años en el nuestro.

La frecuencia de recurrencias en el estudio italiano⁷⁰ durante los tres meses de profilaxis fue del 6% en el grupo tratado con enoxaparina y del 4% en el tratado con warfarina, similar a los resultados de nuestro estudio con porcentajes de recurrencia durante los tres primeros meses del 4% en el grupo de la enoxaparina y del 2% en el grupo del acenocumarol. Es conveniente mencionar que en nuestro estudio ha ocurrido recurrencia en otro paciente durante el tratamiento con enoxaparina después de terminado el tercer mes de tratamiento, en uno de los enfermos en que se ha mantenido la anticoagulación durante seis meses. Podríamos entonces considerar que tres pacientes (6%) han sufrido recurrencia mientras se ha mantenido la profilaxis con enoxaparina.

Al final del año de seguimiento, la frecuencia de recurrencias ha sido similar en el grupo de la enoxaparina, 17% en el estudio italiano y 16% en el nuestro. Observamos mayores diferencias en el grupo de anticoagulación oral, 12% de recurrencias en nuestro estudio y solamente un 9% en el de Pini y col.. El motivo parece evidente ya que en el estudio italiano el 36% de los pacientes del grupo de la warfarina mantuvieron la profilaxis por encima de los seis meses, y hasta un 15% estuvieron anticoagulados hasta que finalizó el estudio. En nuestro estudio prolongamos la profilaxis secundaria hasta los seis meses en el 10% de los tratados con enoxaparina y en el 14% de los tratados con acenocumarol ($P=0.538$)

En 1995 Schulman y col.⁴⁵⁷ publicaron los resultados de sus investigaciones donde comparan dos periodos de diferente duración (seis semanas contra seis meses) de anticoagulación oral en la profilaxis secundaria del tromboembolismo venoso. Tras un periodo de seguimiento de dos años la incidencia de recurrencias tromboembólicas es del 20% en los tratados durante seis semanas y del 11% en los tratados durante seis meses. Estos resultados no son comparables con los de nuestro estudio ya que el periodo de seguimiento es mucho mayor e incluye una gran número de pacientes con embolia de pulmón como criterio de ingreso en el estudio.

De la comparación de estos estudios llevados a cabo en la población general con el nuestro en ancianos mayores de 70 años (edad media de 80 años), podemos concluir que la recurrencia de la trombosis venosa a medio plazo (un año) no está relacionada con la edad de los pacientes.

Como era de esperar, las complicaciones hemorrágicas han sido mucho menos frecuentes en el grupo de profilaxis con enoxaparina. En un solo paciente (2%) de los tratados con enoxaparina y en seis (12%) de los tratados con acenocumarol ($P=0.116$). Uno de los ancianos de este grupo ha sufrido dos complicaciones hemorrágicas menores, por lo que el total de eventos hemorrágicos en el grupo de la anticoagulación oral asciende a siete.

Unicamente dos complicaciones hemorrágicas han sido catalogadas de mayores y ambas han acontecido en el grupo de la anticoagulación oral, siendo una de ellas mortal. Las dos hemorragias mayores aparecieron con niveles en el límite alto del INR deseado y sobre una lesión neoplásica subyacente. En casi todos los casos en que apareció la complicación hemorrágica había de base alguna lesión potencialmente sangrante, se había realizado alguna instrumentación o el INR se encontraba por encima de los valores deseados. En ninguno de los pacientes con complicación hemorrágica menor fue necesario suspender la anticoagulación. Destacar que en dos pacientes se han alcanzado niveles de anticoagulación extremos sin hemorragia asociada.

La incidencia de hemorragias, en cualquiera de los dos grupos de nuestro estudio en ancianos, está en consonancia con la observada en estudios previos con población general. La incidencia de sangrados durante los tres meses de profilaxis secundaria con anticoagulación oral en los primeros trabajos, en los que se utilizaba el nivel intenso de anticoagulación (INR, 2.5 a 4.5) era muy alta, hasta del 21%¹, 17%,³⁴ y 22.5%.¹³ A partir de que Hull y col.¹³ han comparado en estudio aleatorizado los dos niveles de anticoagulación y observaron una incidencia de hemorragias tan solo del 4% en el grupo de moderado nivel de anticoagulación (INR, 2.0 a 2.5), sin que supusiera un aumento del número de recurrencias tromboembólicas, se utiliza este último nivel de anticoagulación. En los estudios posteriores que utilizan ese INR las complicaciones hemorrágicas han disminuido considerablemente, cifrándose la mayoría entre el 3 y el 5%,^{447,446,456,11} hasta publicarse en 1995 frecuencias tan bajas como

el 0.2% cuando la anticoagulación duraba seis semanas y del 1.1% cuando se mantenía durante seis meses.⁴⁵⁷ La incidencia de hemorragias del 12% en los pacientes anticoagulados con acenocumarol de nuestro estudio es superior a la de los estudios previamente reseñados que utilizan un INR entre 2.0 y 3.0. Esta diferencia pudiera estar en virtud de la edad de nuestros ancianos, o simplemente en relación con las enfermedades de base que esta población sufre comunmente. Ni el diseño del estudio, ni el número de ancianos que han sido investigados, permiten conclusiones sobre este particular. De los estudios de reciente publicación, únicamente el de Pini y col.⁷⁰ observa frecuencias de sangrado del 13%, similares a las nuestras.

En el grupo de la enoxaparina las complicaciones hemorrágicas han sido escasas, como lo ha sido en otros estudios que han utilizado HBPM como profilaxis secundaria de la trombosis venosa en la población general⁷⁰ al igual que en aquellos que utilizaron la HNF subcutánea, ya fuese en dosis fijas¹ o ajustadas³⁴ también en la población general. Cuando han sido utilizadas en pacientes con contraindicación para la anticoagulación oral,⁷¹ obviamente la frecuencia de sangrados ha sido mayor.

En el grupo tratado con enoxaparina aparecieron con frecuencia hematomas en el lugar de la inyección, que en ningún caso obligaron a suspender al tratamiento.

En dos ancianas tratadas con enoxaparina observamos complicaciones osteoporóticas, concretamente aplastamientos vertebrales, y en otras dos aparecieron dolores óseos inespecíficos que no pudieron ser atribuidos a otra etiología, desapareciendo en una de ellas un mes después de finalizar el tratamiento. En el trabajo de Monreal y col.⁷¹ no ha aparecido *ninguna complicación de este tipo en los pacientes tratados con dalteparina a pesar de que utilizaron dosis superiores a la nuestras*. Esta diferencia puede obedecer a que la edad media de nuestros pacientes (80 años) es superior a la del otro estudio (68 años)

Desafortunadamente nuestro estudio es el que registra el mayor número de fallecimientos durante el año de seguimiento, obviamente en relación con la avanzada edad de nuestra serie. La diferencia entre los dos grupos de tratamiento evaluados no ha sido significativa. Solamente un paciente de cada grupo ha fallecido en relación con complicaciones del tromboembolismo venoso o del tratamiento anticoagulante. La principal

causa de muerte en ambos grupos ha sido la progresión de una enfermedad neoplásica de base.

A la vista de los resultados de nuestro estudio y de la revisión de la literatura, proponemos la enoxaparina en dosis fijas administrada por vía subcutánea una vez al día, como una nueva alternativa para la profilaxis secundaria de la trombosis venosa profunda en el anciano. Esta forma de profilaxis viene a sumarse a otras dos previamente evaluadas: a) la anticoagulación oral manteniendo un INR entre 2.0 y 3.0,¹³ que continúa siendo el proceder de elección en la gran mayoría de pacientes,⁵⁷⁶ y fue bien tolerada en los ancianos de nuestro estudio, y b) la HNF subcutánea en dosis ajustadas para mantener un APTT en 1.5 el valor control.³⁴

Nuestros resultados han sido obtenidos utilizando dosis de 40 mg (4.000 U anti-Xa) cada 24 horas en ancianos. Desconocemos si esta dosis pudiera ser insuficiente en personas más jóvenes, en los cuales es de esperar un mayor volumen de distribución y un mayor aclaramiento renal de la HBPM. A este respecto, el estudio de Pini y col.⁷⁰ reflexiona sobre la posibilidad de utilizar dosis ligeramente superiores, particularmente en las primeras semanas de profilaxis, a la vista de los resultados por ellos obtenidos en la población general.

Por otra parte, los pacientes de nuestro estudio han sido anticoagulados durante los 10 días iniciales con HNF endovenosa, por lo que no podemos asegurar que esta pauta de profilaxis sea igualmente efectiva después de la pauta corta inicial de 5 días con HNF endovenosa que actualmente se aconseja, y es de elección, cuando se utiliza la anticoagulación oral para la profilaxis secundaria.^{373,372}

Por la comodidad de la administración oral y por la buena tolerancia que tiene en los ancianos una pauta de anticoagulación oral de moderada intensidad, como se refleja en nuestro estudio, no consideramos que la profilaxis con enoxaparina sea de elección en todos los ancianos con trombosis venosa profunda. El método de profilaxis con enoxaparina que proponemos es útil en los ancianos con pluripatología y polifarmacia, con trastornos cognitivos y funcionales severos que dificulten la realización de controles, y con cualquier tipo de contraindicación relativa o absoluta para la anticoagulación oral.

En definitiva, apuntamos la profilaxis con 40 mg de enoxaparina subcutánea una vez al día durante tres meses y sin controles de coagulación, como la de elección en ancianos frágiles.

IV.- CONCLUSIONES:

- 1.- La enoxaparina, en dosis de 40 mg de administración diaria subcutánea durante tres meses, es tan eficaz como la pauta de moderada anticoagulación oral (INR, 2.0 a 2.5) con acenocumarol en la profilaxis secundaria de la trombosis venosa profunda proximal del anciano, y posiblemente más segura.
- 2.- La pauta de moderada anticoagulación oral con acenocumarol (INR. 2.0 a 2.5) es bien tolerada en un grupo de ancianos no seleccionados, sin contraindicación para la anticoagulación oral.
- 3.- El pronóstico del tromboembolismo venoso en el anciano al año de seguimiento no difiere del que se espera para la población general, por lo que su diagnóstico debe ser perseguido para instaurar un tratamiento eficaz.
- 4.- El pronóstico y la mortalidad en los ancianos con tromboembolismo venoso depende principalmente de la enfermedad neoplásica de base.

4^a PARTE
BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Hull RD, Delmore T, Genton E, et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1979; 301:855-858.
2. Lagerstedt CI, Fagher BO, Olsson C-G, Öqvist BW, Albrechtsson U. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985; II:515-518.
3. Belcaro G, Errichi BM, De Simone P. Prevention of recurrent deep venous thrombosis with indobufen. A 3-year follow-up study using color duplex scanning. *Angiology* 1993; 44:328-331.
4. Hyers TM, Hull RD, Weg JG. Antithrombotic Therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1992; 102(suppl):408-425.
5. Wessler S, Gitel SN. Warfarin, from bedside to bench. *N Engl J Med* 1984; 311:645-652.
6. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part 2: Oral anticoagulants. *Circulation* 1994; 89:1469-1481.
7. Hirsh J. Oral anticoagulants drugs. *N Engl J Med* 1991; 324:1865-1875.
8. Hirsh J, Dalen JE, Deykin MD, Poller L. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1992; 102(suppl):312-326.
9. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, Sackett DL. A cost-effectiveness analysis of alternative approaches for long-term treatment of proximal venous thrombosis. *JAMA* 1984; 252:235-239.
10. Levine MN, Hirsh J, Landefeld S, Raskob G. Hemorrhagic Complications of anticoagulant treatment. *Chest* 1992; 102(suppl):352-363.

11. Fihn S, McDonnel M, Martin D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. *Ann Intern Med* 1993; 118:511-520.
12. Van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briët E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993; 153:1557-1562.
13. Hull RD, Hirsh J, Carter C, et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982; 307:1676-1681.
14. Toohey M. Clinical trial of phenylindanedione as an anticoagulant. *BMJ* 1953; 1:650-652.
15. Petitti DB, Strom BL, Melmon KL. Duration of warfarin anticoagulant therapy and the probabilities of recurrent thromboembolism and hemorrhage. *Am J Med* 1986; 81:255-259.
16. Scott PJW. Anticoagulant drugs in the elderly: the risk usually outweigh the benefits. *BMJ* 1988; 297:1261-1263.
17. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989; 87:144-152.
18. Landefeld CS, Rosenblatt MW, Goldman L. Bleeding in outpatients treated with warfarin: relation to the prothrombin time and important remediable lesions. *Am J Med* 1989; 87:153-159.
19. Sixty Plus Reinfarction Study Research Group. Risks of long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. *Lancet* 1982; 1:64-68.
20. Lowe GDO. Anticoagulant drugs in the elderly: valuable in selected patients. *BMJ* 1988; 297:1260-1262.
21. Gurwitz JH, Goldberg RJ, Holden A, Knapic N, Ansell J. Age-related risks of long-term oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1988; 148:1733-1736.
22. Meade TW, Roderick PJ, Brennan PJ, Wilkes HC, Kelleher CC. Extra-cranial bleeding and other symptoms due to low dose aspirin and low intensity oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 1992; 68:1-6.

23. Gurwitz JH, Avorn J, Ross-Degnan D, Choodnovskiy I, Ansell J. Aging and the anticoagulant response to warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1992; 116:901-904.
24. Hansten PD. Drug interactions. 5th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1985:66-114.
25. O'Reilly RA, Rytand DA. "Resistance" to warfarin due to unrecognized vitamin K supplementation. *N Engl J Med* 1980; 303:160-161.
26. MacLenna WJ, Martin P, Mason BJ. Protein intake and serum albumin levels in the elderly. *Gerontology* 1977; 23:360-367.
27. Hayes MJ, Langman MJ, Short AH. Changes in drug metabolism with increasing age: warfarin binding and plasma proteins. *Br J Clin Pharmacol* 1975; 2:69-72.
28. Kumar S, Haigh JRM, Rhodes LE, et al. Poor compliance is a major factor in unstable outpatient control of anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1989; 62:729-732.
29. Schafer AI. Low-molecular-weight heparin. An opportunity for home treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334:724-725.
30. Ahronheim JC. Handbook of prescribing medications for geriatric patients. Boston: Little, Brown and Company, 1992:221-238.
31. Kutner M, Nixon G, Silverstone F. Physicians attitudes toward oral anticoagulants and antiplatelet agents for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1991; 151:1950-1953.
32. Veiga F, Verdejo C, Ribera JM. Tromboembolismo pulmonar en el anciano. Libro de abstracts. XVIII Congreso Nacional de Geriatria y Gerontología: Las Palmas de Gran Canaria, 1990:17.
33. Lancaster TR, Singer DE, Sheehan MA, et al. The impact of long term warfarin therapy on quality of life: evidence from a randomized trial. *Arch Intern Med* 1991; 151:1944-1949.
34. Hull RD, Delmore T, Carter C, et al. Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1982; 306:189-194.

35. Ofosu FA, Barrowcliffe TW. Mechanisms of action of low molecular weight heparins and heparinoids. En: Hirsh J, ed. Antithrombotic therapy, Baillier's clinical haematology, vol 3. London: Bailliere Tindall Ltd, 1990:505-529.
36. Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin. *Blood* 1992; 79:1-17.
37. Bendetowicz AV, Pacaud E, Beguin S, Uzan A, Hemker HC. On the relationship between molecular mass and anticoagulant activity in a low molecular weight heparin (enoxaparin). *Thromb Haemost* 1991; 67:556-562.
38. Hamano S, Nishiyama M, Komatsu H, Miyata H, Ikeda S, Sakuragawa N. Study of anticoagulant mechanism of low molecular weight heparin. *Thromb Res* 1992; 65:801-808.
39. Lane DA, Denton J, Flynn AM, Thunberg L, Lindahl U. Anticoagulant activities on heparin oligosaccharides and their neutralization by platelet factor 4. *Biochem J* 1984; 218:725-732.
40. Yin ET, Wessler S, Stoll PJ. Biological properties of the naturally occurring inhibitor to activated factor X. *J Biol Chem* 1971; 246:3703-3711.
41. Carrie D, Caranobe C, Saivin S, et al. Pharmacokinetic and antithrombotic properties of two pentasaccharides with high affinity to antithrombin III in the rabbit: comparison with CY216. *Blood* 1994; 84:2571-2577.
42. Bendetowicz AV, Beguin S, Caplain H, Hemker HC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a low molecular weight heparin (enoxaparin) after subcutaneous injection, comparison with unfractionated heparin: a three way cross over study in human volunteers. *Thromb Haemost* 1994; 71:305-313.
43. Ofosu FA, Hirsh J, Esmon CT, et al. Unfractionated heparin inhibits thrombin-catalysed amplification reactions of coagulation more efficiently than those catalysed by factor Xa. *Biochem J* 1989; 257:143-150.
44. Béguin S, Mardiguian J, Lindhout T, Hemker HC. The mode of action of low molecular weight heparin preparation (PK 10169) and two of its major components on thrombin generation in plasma. *Thromb Haemost* 1989; 61:30-34.

45. Lane DA, Pejler G, Flynn AM, Thompson EA, Lindahl U. Neutralization of heparin-related saccharides by histidine-rich glycoprotein and platelet factor 4. *J Biol Chem* 1986; 261:3980-3986.
46. Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med* 1991; 324:1565-1574.
47. Young E, Prins M, Levine MN, Hirsh J. Heparin binding to plasma proteins, an important mechanism for heparin resistance. *Thromb Haemost* 1992; 67:639-643.
48. Young E, Cosmi B, Weitz J, Hirsh J. Comparison of the non-specific binding of unfractionated heparin and low molecular weight heparin (enoxaparin) to plasma proteins. *Thromb Haemost* 1993; 70:625-630.
49. Bara L, Samama MM. Pharmacokinetics of low molecular weight heparins. *Acta Chir Scand* 1990; 556:57-61.
50. Handeland G, Abildgaard U, Holm HA, Arnesen K-E. Dose adjusted heparin treatment of deep venous thrombosis: a comparison of unfractionated and low molecular weight heparin. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39:107-112.
51. Carter CJ, Kelton JG, Hirsh J, Cerskus A, Santos AV, Gent M. The relationship between the hemorrhagic and antithrombotic properties of low molecular weight heparin in rabbits. *Blood* 1982; 59:1239-1245.
52. Mirshahi M, Soria J, Neuhart E, et al. Effect of heparin and enoxaparin on platelet interaction with fibrin clots. *Thromb Res* 1992; 65:187-191.
53. Salzman EW, Rosemberg RD, Smith MH, Lindon JN, Favreau L. Effect of heparin and heparin fractions on platelet aggregation. *J Clin Invest* 1980; 65:64-73.
54. Barzu T, Van Rijn JLMC, Petitou M, Tobelem G, Caen JP. Heparin degradation in the endothelial cells. *Thromb Res* 1987; 47:601-609.
55. Bara L, Billaud E, Gramond G, Kher A, Samama M. Comparative pharmacokinetics of low molecular weight heparin (PK 10169) and unfractionated heparin after intravenous and subcutaneous administration. *Thromb Res* 1985; 39:631-636.

56. Brieger D, Dawes J. Characterisation of persistent anti-Xa activity following administration of the low molecular weight heparin enoxaparin sodium (Clexane®). *Thromb Haemost* 1994; 72:275-280.
57. Frydman AM, Bara L, Le Roux Y, Woler M, Chauliac F, Samama MM. The antithrombotic activity and pharmacokinetics of enoxaparine, a low molecular weight heparin, in humans given single subcutaneous doses of 20 to 80 mg. *J Clin Pharmacol* 1988; 28:609-618.
58. Boneu B, Caranobe C, Cadroy Y, et al. Pharmacokinetic studies of standard unfractionated heparin, and low molecular weight heparins in the rabbit. *Semin Thromb Hemost* 1988; 14:18-27.
59. Bratt G, Törnebohm E, Lockner D, Bergström K. A human pharmacological study comparing conventional heparin and a low molecular weight heparin fragment. *Thromb Haemost* 1985; 53:208-211.
60. Stiekema JC, Wijnand HP, Van Dinther TG, et al. Safety and pharmacokinetics of the low molecular weight heparinoid ORG 10172 administered to healthy elderly volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27:39-48.
61. Simonneau G, Bergmann JF, Kher A, Soria C, Tobelem G. Pharmacokinetics of a low molecular weight heparin (Fragmin®) in young and elderly subjects. *Thromb Res* 1992; 66:603-607.
62. Boneu B. Low molecular weight heparin therapy: is monitoring needed? *Thromb Haemost* 1994; 72:330-334.
63. Levine MN, Planes A, Hirsh J, Goodyear M, Vochelle N, Gent M. The relationship between anti-factor Xa level and clinical outcome in patients receiving enoxaparine low molecular weight heparin to prevent deep vein thrombosis after hip replacement. *Thromb Haemost* 1989; 62:940-944.
64. Bang CJ, Riedel B, Talstad I, Berstad A. Haemorrhagic effect of enoxaparin, a low molecular weight heparin. Comparison with unfractionated heparin in humans. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:924-928.
65. Green D, Hirsh J, Heit J, Prins M, Davidson B, Lensing AW. Low molecular weight heparin: a critical analysis of clinical trials. *Pharmacol Rev* 1994; 46:89-109.

66. Hull RD, Pineo GF. Treatment of venous thromboembolism with low molecular weight heparins. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6:1095-1103.
67. Thomas DP. Prevention of post-operative thrombosis by low molecular weight heparin in patients undergoing hip replacement. *Thromb Haemost* 1992; 67:491-493.
68. Parker-Williams J, Vickers R. Major orthopaedic surgery on the leg and thromboembolism. Prophylaxis now or negligence claims later. *BMJ* 1991; 303:531-532.
69. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Büller HR, et al. Low molecular weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet* 1992; 340:152-156.
70. Pini M, Aiello S, Manotti C, et al. Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1994; 72:191-197.
71. Monreal M, Lafoz E, Olive A, del Rio L, Vedia C. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin®) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost* 1994; 71:7-11.
72. Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, et al. A randomized controlled trial of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *N Engl J Med* 1986; 315:925-929.
73. Spiro TE, and the Enoxaparin Clinical Trial Group . A randomized trial of Enoxaparin administered postoperatively for the prevention of deep vein thrombosis following elective hip replacement surgery. *Thromb Haemost* 1991; 65 (suppl):927.
74. Planes A, Vochelle N, Mazas F, et al. Prevention of postoperative venous thrombosis: a randomized trial comparing unfractionated heparin with low molecular weight heparin in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost* 1988; 60:407-410.

75. Spiro TE, and the Enoxaparin Clinical Trial Group. A clinical trial comparing the efficacy and safety of enoxaparin, a low molecular weight heparin, and unfractionated heparin for the prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement surgery. *Blood* 1992; 80 (suppl 1):167a.
76. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. Prevention of deep vein thrombosis after elective hip surgery. A randomized trial comparing low molecular weight heparin with standard unfractionated heparin. *Ann Intern Med* 1991; 114:545-551.
77. The Danish Enoxaparin Study Group. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) vs dextran 70: the prevention of postoperative deep vein thrombosis after total hip replacement. *Arch Intern Med* 1991; 151:1621-1624.
78. Spiro TE, Johnson GJ, Christie MJ, et al. Efficacy and safety of enoxaparin to prevent deep venous thrombosis after hip replacement surgery. Enoxaparin Clinical Trial Group. *Ann Intern Med* 1994; 121:81-89.
79. Planes A, Vochelle N, Fagola M, et al. Efficacy and safety of a perioperative enoxaparin regimen in total hip replacement under various anesthetics. *Am J Surg* 1991; 161:525-531.
80. Planes A, Vochelle N, Fagola M, Feret J, Bellaud M. Prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement: the effect of low molecular weight heparin with spinal and general anaesthesia. *J Bone Joint Surg Br* 1991; 73 B:418-422.
81. Barsotti J, Gruel Y, Rosset P, et al. Comparative double-blind study of two dosage regimens of low molecular weight heparin in elderly patients with a fracture of the neck of the femur. *J Orthop Trauma* 1990; 4:371-375.
82. Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, et al. Prevention of deep vein thrombosis after major knee surgery: a randomized, double-blind trial comparing a low molecular weight heparin fragment (enoxaparin) to placebo. *Thromb Haemost* 1992; 67:417-423.
83. Bergqvist D, Mätzsch T. Cost/benefit aspects on thromboprophylaxis. *Haemostasis* 1993; 23 Suppl 1:15-19.

84. Anderson DR, O'Brien DJ, Levine MN, Roberts R, Wells PS, Hirsh J. Efficacy and cost of low molecular weight heparin compared with standard heparin for the prevention of deep vein thrombosis after total hip arthroplasty. *Ann Intern Med* 1993; 119:1105-1112.
85. Verstraete M. The diagnosis and treatment of deep vein thrombosis . *N Engl J Med* 1993; 329:1418-1420.
86. Leizorovicz A, Haugh MC, Chapuis FR, Samama MM, Boissel JP. Low molecular weight heparin in prevention of perioperative thrombosis . *BMJ* 1992; 305:913-920.
87. Bergqvist D, Lowe GD, Berstad A, et al. Prevention of venous thromboembolism after surgery: a review of enoxaparin. *Br J Surg* 1992; 79:495-498.
88. Ament PW, Bertolino JG. Enoxaparin in the prevention of deep venous thrombosis. *Am Fam Physician* 1994; 50:1763-1768.
89. Carter CA, Skoutakis VA, Spiro TE, et al. Enoxaparin: the low-molecular-weight heparin for prevention of postoperative thromboembolic complications. *Ann Pharmacother* 1993; 27:1223-1230.
90. Dahan R, Houlbert D, Caulin C, et al. Prevention of deep venous thrombosis in elderly medical patients by a low molecular weight heparin: a randomized double-blind trial. *Haemostasis* 1986; 16:159-164.
91. Samama M, Bernard P, Bonnardot JP, Combe-Tamzali S, Lanson Y, Tissot E. Low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin in prevention of postoperative thrombosis. Groupe d'Etude de l'Enoxaparine (GENOX) multicentric trial. *Br J Surg* 1988; 75:128-131.
92. Kakkar VV, Cohen AT, Edmonson RA, et al.. Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. *Lancet* 1993; 341:259-265.
93. Reiertsen O, Larsen S, Storkson R, et al. Safety of enoxaparin and dextran-70 in the prevention of venous thromboembolism in digestive surgery. A play-the-winner-designed study. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28:1015-1020.

94. ten Cate H, Henny CHP, ten Cate JW, Buller HR, Dabhoiwala NF. Randomized double-blind, placebo controlled safety study of a low molecular weight heparinoid in patients undergoing transurethral resection of the prostate. *Thromb Haemost* 1987; 57:92-96.

95. Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, et al. Double-blind randomised trial of ORG 10172 low-molecular-weight heparinoid in prevention of deep-vein thrombosis in thrombotic stroke. *Lancet* 1987; 1:523-526.

96. Green D, Lee MY, Lim ACH, et al. Prevention of thromboembolism after spinal cord injury using low-molecular-weight heparin. *Ann Intern Med* 1990; 113:571-574.

97. Green D, Chen D, Chmiel JS, et al. Prevention of thromboembolism in spinal cord injury: role of low molecular weight heparin. *Arch Phys Med Rehabil* 1994; 75:290-292.

98. Green D, Twardowski P, Wei R, Rademaker AW. Fatal pulmonary embolism in spinal cord injury. *Chest* 1994; 105:853-855.

99. Bratt G, Törnebohm E, Granqvist S, Åberg W, Lockner D. A comparison between low molecular weight heparin (KABI 2165) and standard heparin in the intravenous treatment of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1985; 54:813-817.

100. Prandoni P, Lensing AWA, Büller HR, et al. Comparison of subcutaneous low molecular weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep venous thrombosis. *Lancet* 1992; 339:441-445.

101. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 326:975-982.

102. Lopaciuk S, Meissner AJ, Filipecki S, et al. Subcutaneous low molecular weight heparin versus subcutaneous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis: a Polish multicenter trial. *Thromb Haemost* 1992; 68:14-18.

103. A collaborative European multicentre study . A randomised trial of subcutaneous low molecular weight heparin (CY 216) compared with intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1991; 65:251-256.

104. Bratt G, Aberg W, Johansson M, Tornebohm E, Granqvist S, Lockner D. Two daily subcutaneous injections of fragmin as compared with intravenous standard heparin in the treatment of deep venous thrombosis (DVT). *Thromb Haemost* 1990; 64:506-510.
105. Simonneau G, Charbonnier B, Decousus H, et al. Subcutaneous low molecular weight heparin compared with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1993; 153:1541-1546.
106. Thery C, Simonneau G, Meyer G, et al. Randomized trial of subcutaneous low-molecular-weight heparin CY 216 (Fraxiparine) compared with intravenous unfractionated heparin in the curative treatment of submassive pulmonary embolism. A dose-ranging study. *Circulation* 1992; 85:1380-1389.
107. Agnelli G. Anticoagulation in the prevention and treatment of pulmonary embolism. *Chest* 1995; 107:39S-44S.
108. Salzman EW. Low-molecular-weight heparin and other new antithrombotic drugs. *N Engl J Med* 1992; 326:1017-1019.
109. Levine M, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334:677-681.
110. Koopman MMW, Prandoni P, Piovella F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. *N Engl J Med* 1996; 334:682-687.
111. Hull RD, Raskob G, Pineo G, et al. A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation. *N Engl J Med* 1993; 329:1370-1376.
112. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983; 98:891-899.

113. Matzdorff AC, Green D. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism; prevention, diagnosis, and treatment. *Geriatrics* 1992; 47:48-63.
114. Hockberger RS. Pulmonary embolism. En: Tintinalli JE, Kromel RL, Ruiz E, eds. *Emergency Medicine: a comprehensive Study Guide*. New York: McGraw-Hill, 1992:233-236.
115. Hirsh J. Pulmonary embolism in the elderly. *Cardiol Clin* 1991; 9:457-474.
116. Williams JM, Evans TC. Acute pulmonary disease in the aged. *Clin Geriatr Med* 1993; 9: 3:527-545.
117. Anderson FA, Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991; 151:933-938.
118. Hirsh J, Hull RD, Raskob GE. Epidemiology and pathogenesis of venous thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:104B-113B.
119. Bauer KA, Weiss LM, Sparrow D, Vokonas PS, Rosenberg RD. Aging-associated changes in indices of thrombin generation and protein C activation in humans: normative aging study. *J Clin Invest* 1987; 80:1527-1534.
120. Salzman EW. Venous thrombosis made easy. *N Engl J Med* 1986; 314:847-848.
121. Goldhaber SZ, Morpurgo M. Diagnosis, treatment, and prevention of pulmonary embolism. Report of the WHO/International Society and Federation of Cardiology Task Force. *JAMA* 1992; 268:1727-1733.
122. Robertson BR, Pandolfi M, Nilsson IM. "Fibrinolytic capacity" in healthy volunteers at different ages as studied by standardized venous occlusions of arms and legs. *Acta Med Scand* 1972; 191:199-202.
123. Giuntini C, Di Ricco G, Marini C, Melillo E, Palla A. Pulmonary embolism: epidemiology. *Chest* 1995; 107:3S-9S.
124. Green RM, Meyer TJ, Dunn M, Glassroth J. Pulmonary embolism in younger adults. *Chest* 1992; 101:1507-1511.

125. Nachman RL. Thrombosis and atherogenesis: molecular connections. *Blood* 1992; 79:1897-1906.
126. Furie B, Furie BC. Molecular and cellular biology of blood coagulation. *N Engl J Med* 1992; 326:800-806.
127. Vermynen J, Verstraete M, Fuster V. Role of platelet activation and fibrin formation in thrombogenesis. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:2B-9B.
128. Furie B, Furie BC. The molecular basis of blood coagulation. *Cell* 1988; 53:505-518.
129. Nemerson Y. The tissue factor pathway of blood coagulation. *Semin Hematol* 1992; 29:170-176.
130. Doolittle RF. Fibrinogen and fibrin. *Annu Rev Biochem* 1984; 53:195-229.
131. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science* 1964; 145:1310-1312.
132. Macfarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. *Nature* 1964; 202:498-499.
133. Mann KG, Krishnaswamy S, Lawson JH. Surface-dependent hemostasis. *Semin Hematol* 1992; 29:213-226.
134. Colman RW, Bagdasarian A, Talamo RC, et al. . Willians trait: human kininogen deficiency with diminished levels of plasminogen proactivator and prekallikrein associated with abnormalities of the Hageman factor dependent pathways. *J Clin Invest* 1975; 56:1650-1662.
135. Naito K, Fujikawa K. Activation of human blood coagulation factor XI independent of factor XII: factor XI is activated by thrombin and factor XIa in the presence of negatively charged surfaces. *J Biol Chem* 1991; 266:7353-7358.
136. Walsh PN. Factor XI: a renaissance. *Semin Hematol* 1992; 29:189-201.
137. Marcum JA, Rosenberg RD. Anticoagulant active heparin like molecules from vascular tissue. *Biochemistry* 1984; 23:1730-1737.

138. Esmon CT. Protein C. Biochemistry, physiology, and Clinical Implications. *Blood* 1983; 62:1155-1158.
139. Owen W, Esmon CT. Functional properties of an endothelial cell cofactor for thrombin-catalyzed activation of protein C. *J Biol Chem* 1981; 256:5532-5535.
140. Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous Thromboembolism in patients with partial deficiency of protein S. *N Engl J Med* 1984; 311:1523-1528.
141. Heeb MJ, Mesters RM, Tans G, Rosing J, Griffin JH. Binding of protein S to factor Va associated with inhibition of prothrombinase that is independent of activated protein C. *J Biol Chem* 1993; 268:2872-2877.
142. Suzuki K, Deyashiki Y, Nishioka J, Toma K. Protein C inhibitor: structure and function. *Thromb Haemost* 1989; 61:337-342.
143. Broze GJJr, Warren LA, Novotny WF, Higuchi DA, Girard JJ, Miletich JP. The lipoprotein associated coagulation inhibitor that inhibits the factor VII-tissue factor complex also inhibits factor Xa: insight into its possible mechanism of action. *Blood* 1988; 71:335-343.
144. Broze GJJr. The role of tissue factor pathway inhibitor in a revised coagulation cascade. *Semin Hematol* 1992; 29:159-169.
145. Edwards RL, Rickles FR. The role of leukocytes in the activation of blood coagulation. *Semin Hematol* 1992; 29:202-212.
146. Mosesson MW. The roles of fibrinogen and fibrin in hemostasis and thrombosis. *Semin Hematol* 1992; 29:177-188.
147. Levin EG, Marzec U, Anderson J, Harker LA. Thrombin stimulates tissue plasminogen activator release from cultured human endothelial cells. *J Clin Invest* 1984; 74:1988-1995.
148. Plow EF, Felez J, Miles LA. Cellular regulation of fibrinolysis. *Thromb Haemost* 1991; 66:32-36.
149. Nicolaides AN, Kakkar VV, Field ES, Renney JT. The origin of deep vein thrombosis: a venographic study. *Br J Radiol* 1971; 44:653-656.

150. Aronson DL, Thomas DP. Experimental studies on venous thrombosis: effect of coagulants, procoagulants and vessel contusión. *Thromb Haemost* 1985; 54:866-870.
151. Conway EM, Bauer KA, Barzegar S, Rosenberg RD. Suppression of hemostatic system activation by oral anticoagulants in the blood of patients with thrombotic diatheses. *J Clin Invest* 1987; 80:1535-1544.
152. Lämmle B, Wuillemin WA, Huber I, et al. Thromboembolism and bleeding tendency in congenital factor XII deficiency - A study on 74 subjects from 14 Swiss families. *Thromb Haemost* 1991; 65:117-121.
153. Vilén L, Jacobsson S, Wadenvik H, Kutti J. ADP-Induced platelet aggregation as a function of age in healthy humans. *Thromb Haemost* 1989; 61:490-4992.
154. Gallus AS, Hirsh J, Hull RD, van Aken WG. Diagnosis of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 1976; 2:203-231.
155. Stein PD. Acute pulmonary embolism. *Dis Mon* 1994; 40:467-523.
156. Caprini JA, Arcelus JJ, Hoffman K, et al. Prevention of venous thromboembolism in North America: results of a survey among general surgeons. *J Vasc Surg* 1994; 20:751-758.
157. Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994; 331:1601-1606.
158. Wojtukiewicz MZ, Zacharski LR, Memoli VA, et al. Indirect activation of blood coagulation in colon cancer. *Thromb Haemost* 1989; 62:1062-1066.
159. Nanninga PB, van Teunenbroek A, Veenhof CHN, Büller HR, ten Cate JW. Low prevalence of coagulation and fibrinolytic activation in patients with primary untrated cancer. *Thromb Haemost* 1990; 64:361-364.
160. Moschos CB, Khan MI, Regan TJ. Thrombogenic properties of blood during early ischemic and nonischemic injury. *Am J Physiol* 1971; 220:1882-1884.

161. Dittmer DK, Teasell R. Complications of immobilization and bed rest. Part 1: Musculoskeletal and cardiovascular complications. *Can Fam Physician* 1993; 39:1428-32, 1435.
162. Kakkar VV, Flanc C, Howe CT, Clarke MB. Natural history of postoperative deep vein thrombosis. *Lancet* 1969; 2:230-232.
163. Cogo A, Bernardi E, Prandoni P, et al. Acquired risk factors for deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Arch Intern Med* 1994; 154:164-168.
164. Gibbs NM. Venous thrombosis of the lower limb with particular reference to bedrest. *Br J Surg* 1957; 45:209-226.
165. Nicolaides AN, Field ES, Kakkar VV, Yates-Bell AJ, Taylor S, Clarke MB. Prostatectomy and deep vein thrombosis. *Br J Surg* 1972; 59:487-488.
166. Chu TG, Pince KJ. Deep venous thrombosis following immobilization after retinal detachment surgery. *Ophthalmic Surg* 1993; 24:598-599.
167. Makris PE, Louizou C, Markakis C, Tsakiris DA, Mandalaki T. Long lasting sitting position and haemostasis. *Thromb Haemost* 1986; 55:119-121.
168. Warlow C, Ogston D, Douglas AS. Deep venous thrombosis of the legs after strokes. Part 2. Natural history. *BMJ* 1976; 1:1181-1183.
169. Landi G, D'Angelo A, Boccardi E, et al. Venous thromboembolism in acute stroke: prognostic importance of hypercoagulability. *Arch Neurol* 1992; 49:279-283.
170. Dhami MS, Bona RD, Calogero JA, Hellman RM. Venous thromboembolism and high grade gliomas. *Thromb Haemost* 1993; 70:393-396.
171. Bors E, Conrad CA, Masell TB. Venous occlusion of lower extremities in paraplegic patients. *Surg Gynecol Obstet.* 1954; 99:451-454.
172. Lamb GC, Tomski MA, Kaufman J, Maiman DJ. Is chronic spinal cord injury associated with increased risk of venous thromboembolism? *J Am Paraplegia Soc* 1993; 16:153-156.

173. Hull RD, Carter CJ, Jay RM, et al. The diagnosis of acute, recurrent, deep-vein thrombosis: a diagnostic challenge. *Circulation* 1983; 67:901-906.
174. Kyrle PA, Korninger C, Gössinger H, et al. Prevention of arterial and pulmonary embolism by oral anticoagulants in patients with dilated cardiomyopathy. *Thromb Haemost* 1985; 54:521-523.
175. Lowe GD. Blood rheology and venous thrombosis. *Clin Hemorheol* 1984; 4:571-588.
176. Nemerson Y, Turitto VT. The effect of flow on hemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost* 1991; 66:272-276.
177. Balendra R, Rumley A, Orr M, Lennie SE, McColl P, Lowe GD. Blood lipids, coagulation, fibrinolysis and rheology in spontaneous proven deep vein thrombosis. *Br J Haematol* 1991; 1 (Suppl):83a.
178. Lowe GD. Blood viscosity and cardiovascular disease. *Thromb Haemost* 1992; 67:494-498.
179. Proutjios P, Bastounis E, Hadjinikolaou L, Felekuras E, Balas P. Superficial venous thrombosis of the lower extremities co-existing with deep venous thrombosis. A phlebographic study on 57 cases. *Int Angiol* 1991; 10:63-65.
180. Lengyel I, Acsady G. Histomorphological and pathobiochemical changes of varicose veins. A possible explanation of the development of varicosis. *Acta Morphol Hung* 1990; 38:259-267.
181. Coleridge Smith PD, Hasty JH, Scurr JH. Venous stasis and vein lumen changes during surgery. *Br J Surg* 1990; 77:1055-1059.
182. Kierkegaard A, Norgren L. Venous function of the leg during atrial arrhythmias. *Vasa* 1990; 19:296-300.
183. Stamatakis JD, Kakkar VV, Sagar S, et al. Femoral vein thrombosis and total hip replacement. *BMJ* 1977; 2:213-215.
184. Prins MH, Hirsh J. A comparison of general anesthesia and regional anesthesia as a risk factor for deep vein thrombosis following hip surgery: a critical review. *Thromb Haemost* 1990; 64:497-500.

185. Sharrock NE, Haas SB, Hargett MJ, Urquhart B, Insall JN, Scuderi G. Effects of epidural anesthesia on the incidence of deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 1991; 73:502-506.
186. Rosenberg RD, Rosenberg JS. Natural anticoagulant mechanisms. *J Clin Invest* 1984; 74:1-6.
187. Vane JR, Änggård EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323:27-36.
188. Heijboer H, Brandjes DPM, Büller HR, Sturk A, ten Cate JW. Deficiencies of coagulation inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1990; 323:1512-1516.
189. Mannucci PM, Tripodi A. Laboratory screening of inherited thrombotic syndromes. *Thromb Haemost* 1987; 57:247-251.
190. Rodgers GM, Chandler WL. Laboratory and clinical aspects of inherited thrombotic disorders. *Am J Hematol* 1992; 41:113-122.
191. Rodgers GM, Shuman MA. Congenital thrombotic disorders. *Am J Hematol* 1986; 21:419-430.
192. Schafer AI. The hypercoagulable states. *Ann Intern Med* 1985; 102:814-828.
193. Hirsh J. Congenital antithrombin III deficiency. Incidence and clinical features. *Am J Med* 1989; 87 (suppl 3B):34s-38s.
194. Bertina RM, van der Linden IK, Engesser L, Muller HP, Brommer EJP. Hereditary heparin cofactor II deficiency and the risk of development of thrombosis. *Thromb Haemost* 1987; 57:196-200.
195. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68:1370-1373.
196. Miletich J, Sherman L, Broze G. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *N Engl J Med* 1987; 317:991-996.

197. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C. Prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:1004-1008.
198. Greengard JS, Eichinger S, Griffin JH, Bauer KA. Variability of thrombosis among homozygous siblings with resistance to activated protein C due to an Arg - Gln mutation in the gene for factor V. *N Engl J Med* 1994; 331:1559-1562.
199. Schwarz HP, Fischer M, Hopmeier P, Batard MA, Griffin JH. Plasma protein S deficiency in familiar thrombotic disease. *Blood* 1984; 64:1297-1300.
200. Tait RC, Walker ID, Islam SIA, et al. Age related changes in protein C activity in healthy adult males. *Thromb Haemost* 1991; 65:326-327.
201. Engesser L, Brommer EJP, Kluft C, Briet E. Elevated plasminogen activator inhibitor (PAI), a cause of thrombophilia?: a study in 203 patients with familial or sporadic venous thrombophilia. *Thromb Haemost* 1989; 62:673-680.
202. Prins MH, Hirsh J. A critical review of the evidence supporting a relationship between impaired fibrinolytic activity and venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1991; 151:1721-1731.
203. Juhan-Vague I, Valadier J, Alessi MC, et al. Deficient t-PA release and elevated PA inhibitor levels in patients with spontaneous or recurrent deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1987; 57:62-72.
204. Levi M, Lensing AWA, Büller HR, et al. Deep vein thrombosis and fibrinolysis. Defective urokinase type plasminogen activator release. *Thromb Haemost* 1991; 66:426-429.
205. Dolan G, Greaves M, Cooper P, Preston FE. Thrombovascular disease and familial plasminogen: a report of three kindreds. *Br J Haematol* 1988; 70:417-421.
206. Carrell N, Gabriel DA, Blatt PM, Carr ME, McDonagh J. Hereditary dysfibrinogenemia in a patient with thrombotic disease. *Blood* 1983; 62:439-447.

207. Gordon-Smith IC, Hickman JA, Le Quesne LP. Postoperative fibrinolytic activity and deep vein thrombosis. *Br J Surg* 1974; 61:213-218.
208. Kluft C, Jie AFH, Lowe GDO, Blamey SL, Forbes CD. Association between postoperative hyper-response in t-PA inhibition and deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1986; 56:107.
209. Ogston D, McAndrew GM. Fibrinolysis in obesity. *Lancet* 1964; 2:1205-1207.
210. Aillaud MF, Pignol F, Allessi MC, et al. Increase in plasma concentration of plasminogen activator inhibitor, fibrinogen, von Willebrand factor, Factor VIII, protein C and in erythrocyte sedimentation rate with age. *Thromb Haemost* 1986; 55:330-332.
211. Hashimoto Y, Kobayashi A, Yamazaki N, Sugawara Y, Takada Y, Takada A. Relationship between age and plasma t-PA, PA-inhibitor, and PA activity. *Thromb Res* 1987; 46:625-633.
212. Stegnar M, Keber D, Pentek M, Vene N, Kluft C. Age and sex differences in resting and postocclusion values of tissue plasminogen activator in a healthy population. *Fibrinolysis* 1988; 2 (suppl 2):121-122.
213. Emeis JJ, Brouwer A, Barelds RJ, Horan MA, Durham SK, Kooistra T. On the fibrinolytic system in aged rats, and its reactivity to endotoxin and cytokines. *Thromb Haemost* 1992; 67:697-701.
214. Stout RW, Crawford V. Seasonal variations in fibrinogen concentrations among elderly people. *Lancet* 1991; 338:9-13.
215. Shabahang M, Neville RF, Jr., Evans SR, Nauta RJ. The clinical impact of risk factor analysis and prophylaxis on pulmonary embolism. *Angiology* 1994; 45:749-754.
216. Nossent JC, Egelie NC. Incidence and course of symptomatic deep venous thrombosis of the lower extremities in a black Caribbean population. *Thromb Haemost* 1993; 70:576-578.
217. Nicolaides AN, Irving D. Clinical factors and the risk of deep venous thrombosis. In: Nicolaides AN, ed. *Thromboembolism: etiology, advances in prevention and management*. Baltimore: University Park Press, 1975:193-204.

218. Monreal M, Ruiz J, Olazabal A, Arias A, Roca J. Deep venous thrombosis and the risk of pulmonary embolism. A systematic study. *Chest* 1992; 102:677-681.
219. Kim SW, Charallemel JT, Park KW, et al. Prevalence of deep venous thrombosis in patients with chronic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1994; 75:965-968.
220. McKenzie PJ, Wishart HY, Gray Y, Smith G. Effects of anaesthetic technique on deep vein thrombosis: a comparison of subarachnoidal and general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1985; 57:853-857.
221. Vresilovic EJ, Jr., Hozack WJ, Booth RE, Rothman RH. Incidence of pulmonary embolism after total knee arthroplasty with low-dose coumadin prophylaxis. *Clin Orthop* 1993; 27-31.
222. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin: overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988; 318:1162-1173.
223. Sue-Ling HM, Johnston D, McMahon MJ, Philips PR, Davies JA. Preoperative identification of patients at high risk of deep venous thrombosis after elective major abdominal surgery. *Lancet* 1986; 1:1173-1176.
224. Rasmussen MS, Wille-Jorgensen P, Jorgensen LN. Postoperative fatal pulmonary embolism in a general surgical department. *Am J Surg* 1995; 169:214-216.
225. Bounameaux H, Huber O, Khabiri E, Schneider PA, Didier D, Rohner A. Unexpectedly high rate of phlebographic deep venous thrombosis following elective general abdominal surgery among patients given prophylaxis with low-molecular-weight heparin. *Arch Surg* 1993; 128:326-328.
226. Olin JW, Graor RA, O'Hara P, Young JR. The incidence of deep venous thrombosis in patients undergoing abdominal aortic aneurysm resection. *J Vasc Surg* 1993; 18:1037-1041.

227. Hansberry KL, Thompson IM,Jr., Bauman J, Deppe S, Rodriguez FR. A prospective comparison of thromboembolic stockings, external sequential pneumatic compression stockings and heparin sodium/dihydroergotamine mesylate for the prevention of thromboembolic complications in urological surgery. *J Urol* 1991; 145:1205-1208.
228. Walsh JJ, Bonnar J, Wright FW. A study of pulmonary embolism and deep leg vein thrombosis after major gynaecological surgery using labelled fibrinogen-phlebography and lung scanning. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1974; 81:311-316.
229. Parenti C. Pulmonary embolism after coronary artery bypass surgery. *Crit Care Nurs Q* 1994; 17:48-50.
230. Merli GJ. Update. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism prophylaxis in orthopedic surgery. *Med Clin North Am* 1993; 77:397-411.
231. McNally MA, Mollan RA. Venous thromboembolism and orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Br* 1993; 75:517-519.
232. Slye DA. Orthopedic complications. Compartment syndrome, fat embolism syndrome, and venous thromboembolism. *Nurs Clin North Am* 1991; 26:113-132.
233. McNally MA, Kernohan WG, Croal SA, Mollan RA. Deep venous thrombosis in orthopaedic patients: improving the specificity of diagnosis. *Clin Orthop* 1993; 275-280.
234. Ochs M. Surgical management of the hip in the elderly patient. *Clin Geriatr Med* 1990; 6:571-587.
235. Dorfman GS, Froehlich JA, Cronan JJ, Urbanek PJ, Herndon JH. Lower-extremity venous thrombosis in patients with acute hip fractures: determination of anatomic location and time of onset with compression sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154:851-855.
236. Cronan JJ, Froehlich JA, Dorfman GS. Image-directed Doppler ultrasound: a screening technique for patients at high risk to develop deep vein thrombosis. *JCU* 1991; 19:133-138.

237. Fauno P, Suomalainen O, Bergqvist D, et al. The use of fibrinogen uptake test in screening for deep vein thrombosis in patients with hip fracture. *Thromb Res* 1990; 60:185-190.
238. Wicky J, Bongard O, Peter R, Simonovska S, Bounameaux H. Screening for proximal deep venous thrombosis using B-mode venous ultrasonography following major hip surgery: implications for clinical management. *Vasa* 1994; 23:330-336.
239. Weingarden SI. Deep venous thrombosis in spinal cord injury: overview of the problem. *Chest* 1992; 102 (suppl):636-639.
240. Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett ATK, Peters PC. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications; a cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3.885 patients. *J Urol* 1989; 141:243-247.
241. Stringer MD, Steadman CA, Hedges AR, Thomas AM, Morley TR, Kakkar VV. Deep vein thrombosis after elective knee surgery: an incidence study in 312 patients. *J Bone Joint Surg Br* 1989; 71:492-497.
242. Dvorak HF. Abnormalities of hemostasis in malignant disease . En: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, eds. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. 3rd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1994:1238-1254.
243. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9:286-294.
244. Nordstrom M, Lindblad B, Anderson H, Bergqvist D, Kjellstrom T. Deep venous thrombosis and occult malignancy: an epidemiological study. *BMJ* 1994; 308:891-894.
245. Prandoni P. Deep vein thrombosis and occult cancer. *Ann Med* 1993; 25:447-450.
246. Prins MH, Lensing AW, Hirsh J. Idiopathic deep venous thrombosis. Is a search for malignant disease justified? *Arch Intern Med* 1994; 154:1310-1312.
247. Sannella NA, O'Connor DJ, Jr.. "Idiopathic" deep venous thrombosis: the value of routine abdominal and pelvic computed tomographic scanning. *Ann Vasc Surg* 1991; 5:218-222.

248. Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992; 327:1128-1133.
249. Chan A, Woodruff RK. Complications and failure of anticoagulation therapy in the treatment of venous thromboembolism in patients with disseminated malignancy. *Aust N Z J Med* 1992; 22:119-122.
250. Ranft J, Heidrich H. Frequency of malignant diseases in deep venous thrombosis of the lower extremities. *Int Angiol* 1991; 10:66-68.
251. Monreal M, Lafoz E, Casals A, et al. Occult cancer in patients with deep venous thrombosis. A systematic approach. *Cancer* 1991; 67:541-545.
252. Hirsh J, Salzman EW, Marder VJ, Colman RW. Overview of the thrombotic process and its therapy. En: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, eds. *Hemostasis and thrombosis: basic principles of and clinical practice*. 3rd ed. Philadelphia: J.B.Lippincott, 1994:1151-1163.
253. Tabernero MD, Tomas JF, Alberca I, Orfao A, Lopez Borrascas A, Vicente V. Incidence and clinical characteristics of hereditary disorders associated with venous thrombosis. *Am J Hematol* 1991; 36:249-254.
254. Mansouri A, Bradford DS, Lipschitz DA. Acquired hemostatic abnormalities in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38:809-816.
255. Berk PD, Goldberg JD, Donovan PB, Frutchman SM, Berlin NI, Wasserman LR. Therapeutic recommendations in polycythemia vera based on Polycythemia Vera Study Group protocols. *Semin Hematol* 1986; 23:132-143.
256. Barquinero J, Ordi J, Vilardell M, et al. Síndrome antifosfolípido primario: estudio de 27 pacientes. *Med Clin (Barc)* 1990; 94:41-45.
257. Ruiz Arguelles GJ, Ruiz Arguelles A, Alarcon Segovia D, et al. Natural anticoagulants in systemic lupus erythematosus. Deficiency of protein S bound to C4bp associates with recent history of venous thrombosis, antiphospholipid antibodies, and the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1991; 18:552-558.
258. Clagett GP, Anderson FA, Levine MN, Salzman EW, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1992; 102(suppl):391-407.

259. Brandstater ME. Venous thromboembolism in stroke. *West J Med* 1992; 157:666-667.
260. Lowe GDO, Greer IA, Cooke TG,, et al. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *BMJ* 1992; 305:567-574.
261. Marongiu F, Biondi G, Conti M, et al. Is a hypercoagulable state present in hypothyroidism? *Thromb Haemost* 1992; 67:729.
262. Cofan F, Serra A, Teixido J, et al. Trombosis venosa profunda asociada a vasculitis necrotizante. *Med Clin (Barc)* 1993; 101:782-784.
263. Matsumoto T, Uekusa T, Fukuda Y. Vasculo-Behcet's disease: a pathologic study of eight cases. *Hum Pathol* 1991; 22:45-51.
264. Aadland E, Odegaard OR, Roseth A, Try K. Free protein S deficiency in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:957-960.
265. Vaziri ND. Nephrotic syndrome and coagulation and fibrinolytic abnormalities. *Am J Nephrol* 1983; 3:1-6.
266. Ruggeri M, Milan M, La Greca G, Castaman G, Rodeghiero F. Adult patients with the nephrotic syndrome: really at high risk for deep venous thromboembolism? Report of a series and review of the literature. *Haematologica* 1993; 78:47-51.
267. Noel P, Gregoire F, Capon A, Leheret P. Atrial fibrillation as a risk factor for deep venous thrombosis and pulmonary emboli in stroke patients. *Stroke* 1991; 22:760-762.
268. McCall WV, Mann SC, Shelp FE, Caroff SN. Fatal pulmonary embolism in the catatonic syndrome: two case reports and a literature review. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:21-25.
269. Gallus AS, Salzman EW, Hirsh J. Prevention of venous thromboembolism. En: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, eds. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. 3rd ed. Philadelphia: J.B.Lippincott, 1994:1331-1345.

270. Quinn DA, Thompson BT, Terrin ML, et al. A prospective investigation of pulmonary embolism in women and men. *JAMA* 1992; 268:1689-1696.
271. Hill SL, Berry RE, Ruiz AJ. Deep venous thrombosis in the trauma patient. *Am Surg* 1994; 60:405-408.
272. Hoek JA, Nurmohamed MT, Hamelynck KJ, et al. Prevention of deep vein thrombosis following total hip replacement by low molecular weight heparinoid. *Thromb Haemost* 1992; 67:28-32.
273. Meredith JW, Young JS, O'Neil EA, Snow DC, Hansen KJ. Femoral catheters and deep venous thrombosis: a prospective evaluation with venous duplex sonography. *J Trauma* 1993; 35:187-190.
274. Ferree BA, Stern PJ, Jolson RS, Roberts JM, Kahn A. Deep venous thrombosis after spinal surgery. *Spine* 1993; 18:315-319.
275. Trowbridge A, Boese CK, Woodruff B, Brindley HH, Lowry WE, Spiro TE. Incidence of posthospitalization proximal deep venous thrombosis after total hip arthroplasty. A pilot study. *Clin Orthop* 1994; 203-208.
276. Huber O, Bounameaux H, Borst F, Rohner A. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge: an underestimated risk. *Arch Surg* 1992; 127:310-313.
277. Kujath P, Spannagel U, Habscheid W. Incidence and prophylaxis of deep venous thrombosis in outpatients with injury of the lower limb. *Haemostasis* 1993; 23 (Suppl) 1:20-26.
278. Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ* 1991; 302:709-711.
279. Marder VJ, Soulen RL, Atichartakarn V, et al. Quantitative venographic assessment of deep vein thrombosis in the evaluation of streptokinase and heparin therapy. *J Lab Clin Med* 1977; 89:1018-1029.
280. van Ramshorst B, van Bemmelen PS, Hoeneveld H, Faber JAJ, Eikelboom BC. Thrombus regression in deep venous thrombosis with duplex scanning. *Circulation* 1992; 86:414-419.

281. Dorfman GS, Cronan JJ, Tupper TB, Messersmith RN, Denny DF, Lee CH. Occult pulmonary embolism: a common occurrence in deep venous thrombosis. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 148:263-266.
282. Huisman MV, Büller HR, ten Cate JW, et al. Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *Chest* 1989; 95:498-502.
283. Nielsen HK, Husted SE, Krusell LR, Fasting H, Charles P, Hansen HH. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. Incidence and fate in a randomized, controlled trial of anticoagulation versus no anticoagulation. *J Intern Med* 1994; 235:457-461.
284. Moser KM, Fedullo PF, Litlejohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA* 1994; 271:223-225.
285. Browse NL, Clemenson G, Croft DN. Fibrinogen detectable thrombosis in the legs and pulmonary embolism. *BMJ* 1974; 1:603-604.
286. Labropoulos N, Leon M, Nicolaides AN, et al. Venous reflux in patients with previous deep venous thrombosis: correlation with ulceration and other symptoms. *J Vasc Surg* 1994; 20:20-26.
287. Akesson H, Brudin L, Dahlstrom JA, Eklof B, Ohlin P, Plate G. Venous function assessed during a 5 year period after acute ilio-femoral venous thrombosis treated with anticoagulation. *Eur J Vasc Surg* 1990; 4:43-48.
288. Browse NL, Clemenson G, Lea Thomas M. Is the postphlebotic leg always postphlebotic?. Relation between phlebographic appearance of deep vein thrombosis and late sequelae. *BMJ* 1980; 281:1167-1170.
289. Wille Jorgensen P, Jorgensen T, Andersen M, Kirchhoff M. Postphlebotic syndrome and general surgery: an epidemiologic investigation. *Angiology* 1991; 42:397-403.
290. Doouss TW. The clinical significance of venous thrombosis of the calf. *Br J Surg* 1976; 63:377-378.
291. Solis MM, Ranval TJ, Lee Nix M, et al. Is anticoagulation indicated for asymptomatic postoperative calf vein thrombosis? *J Vasc Surg* 1992; 16:414-419.

292. Philbrick JT, Becker DM. Calf deep venous thrombosis: a wolf in sheeps clothing? *Arch Intern Med* 1988; 148:2131-2138.
293. Oishi CS, Grady-Benson JC, Otis SM, Colwell CW, Jr., Walker RH. The clinical course of distal deep venous thrombosis after total hip and total knee arthroplasty, as determined with duplex ultrasonography. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76:1658-1663.
294. Rosell Pradas J, Ruiz Morales M, Tovar Martinez JL, Vara Thorbeck R. Tratamiento de la trombosis venosa distal de las extremidades inferiores con dosis "moderadas" de heparina. *Angiología* 1990; 42:100-104.
295. Moser KM, LeMoine JR. Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? *Ann Intern Med* 1981; 94:439-444.
296. Havig Ö. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism: an autopsy study with multiple regression analysis of posible risk factors. *Acta Chir Scand* 1977; 478 (Suppl):1-120.
297. Moreno-Cabral R, Kistner RL, Nordyke RA. Importance of calf vein thrombophlebitis. *Surgery* 1976; 80:735-742.
298. Palla A, Formichi B, Santolicandro A, Di Ricco G, Giuntini C. From not detected pulmonary embolism to diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a retrospective study. *Respiration* 1993; 60:9-14.
299. Simonneau G, Azarian R, Brenot F, Darteville PG, Musset D, Duroux P. Surgical management of unresolved pulmonary embolism. A personal series of 72 patients. *Chest* 1995; 107:52S-55S.
300. Thibault GE. Diagnostic strategy. The shotgun versus the arrow. *N Engl J Med* 1995; 332:321-325.
301. Haeger K. Problems of acute deep venous thrombosis. I. The interpretation of signs and symptoms. *Angiology* 1969; 20:219-223.
302. Hirsh J, Hull RD, Raskob GE. Clinical features and diagnosis of venous thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:114B-127B.
303. Cranley JJ, Canos AJ, Sull WJ. The diagnosis of deep venous thrombosis. Fallibility of clinical symptoms and signs. *Arch Surg* 1976; 111:34-36.

304. Moser KM, Brach BB, Dolan GF. Clinically suspected deep venous thrombosis of the lower extremities. A comparison of venography, impedance plethysmography, and radiolabeled fibrinogen. *JAMA* 1977; 237:2195-2198.
305. Huisman MV, Büller HR, ten Cate JW, Vreeken J. Serial impedance plethysmography for suspected deep venous thrombosis in outpatients. The Amsterdam General Practitioner Study. *N Engl J Med* 1986; 314:823-828.
306. Hull RD, Hirsh J, Sackett DL, Powers P, Turpie AG, Walker I. Combined use of leg scanning and impedance plethysmography in suspected venous thrombosis: an alternative to venography. *N Engl J Med* 1977; 296:1497-1500.
307. Lohr JM, Hasselfeld KA, Byrne MP, Deshmukh RM, Cranley JJ. Does the asymptomatic limb harbor deep venous thrombosis? *Am J Surg* 1994; 168:184-187.
308. Clarke JC, McIlrath EM. The role of emergency venography in the diagnosis and management of deep venous thrombosis. *Ulster Med J* 1990; 59:46-50.
309. Koster T, Rosendaal FR, Van der Meer FJ, Briet E, Vandenbroucke JP. More objective diagnoses of venous thromboembolism? *Neth J Med* 1991; 38:246-248.
310. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263:2753-2759.
311. McLachlin J, Richard T, Paterson JC. An evaluation of clinical signs in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Arch Surg* 1962; 85:738-744.
312. Kramer FL, Teitelbaum G, Merli GJ. Panvenography and pulmonary angiography in the diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary thromboembolism. *Radiol Clin North Am* 1986; 24:397-418.
313. Perhoniemi V, Kaaja R, Carpen O. Venous gangrene of the limb. Pathophysiological and therapeutic considerations. *Ann Chir Gynaecol* 1991; 80:68-70.

314. Baethge BA, Payne DK. Phlegmasia cerulea dolens associated with the lupus anticoagulant. *West J Med* 1991; 154:211-213.
315. Lau CP, Leung WH, Wong CK, Cheng CH. Venous gangrene (phlegmasia caerulea dolens) complicating heart failure from severe mitral stenosis: a case history. *Angiology* 1991; 42:654-658.
316. Hull RD, Hirsh J, Sackett DL, et al. Clinical validity of a negative venogram in patients with clinically suspected venous thrombosis. *Circulation* 1981; 64:622-625.
317. Young JR. The swollen leg. Clinical significance and differential diagnosis. *Cardiol Clin* 1991; 9:443-456.
318. Criado E, Johnson G, Jr.. Venous disease. *Curr Probl Surg* 1991; 28:335-400.
319. Milne AA, Ruckley CV. The clinical course of patients following extensive deep venous thrombosis. *Eur J Vasc Surg* 1994; 8:56-59.
320. AbuRahma AF, Woodruff BA, Lucente FC. Edema after femoropopliteal bypass surgery: lymphatic and venous theories of causation. *J Vasc Surg* 1990; 11:461-467.
321. Slawski DP. Deep venous thrombosis complicating rupture of the medial head of the gastrocnemius muscle. *J Orthop Trauma* 1994; 8:263-264.
322. Cunillera R, Porcel JM, Ordi J, Vilardell M. Bilateral pseudothrombophlebitis. *Ann Rheum Dis* 1991; 50:67.
323. Chaudhuri R, Salari R. Baker's cyst simulating deep vein thrombosis. *Clin Radiol* 1990; 41:400-404.
324. Bolhuis HW, Van der Werf TS, Tjabbes T, Ponsen RJ, Van de Loo RA. Giant synovial cyst of the hip joint presenting with femoral vein compression. *Neth J Surg* 1990; 42:88-91.
325. Gerkin TM, Beebe HG, Williams DM, Bloom JR, Wakefield TW. Popliteal vein entrapment presenting as deep venous thrombosis and chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg* 1993; 18:760-766.

326. Jorgensen JO, Hanel KC, Morgan AM, Hunt JM. The incidence of deep venous thrombosis in patients with superficial thrombophlebitis of the lower limbs. *J Vasc Surg* 1993; 18:70-73.
327. Skillman JJ, Kent KC, Porter DH, Kim D. Simultaneous occurrence of superficial and deep thrombophlebitis in the lower extremity. *J Vasc Surg* 1990; 11:818-823.
328. Bergqvist D, Jaroszewski H. Deep vein thrombosis in patients with superficial thrombophlebitis of the leg. *BMJ* 1986; 292:658-659.
329. Buller HR, Lensing AW, Hirsh J, ten Cate JW. Deep vein thrombosis: new non-invasive diagnostic tests. *Thromb Haemost* 1991; 66:133-137.
330. Rabinov K, Paulin S. Roentgen diagnosis of venous thrombosis in the leg. *Arch Surg* 1972; 104:134-144.
331. Coel MN. Adequacy of lower limb venous opacification. Comparison of supine and upright phlebography. *AJR Am J Roentgenol* 1980; 134:163-165.
332. Lensing AWA, Büller HR, Prandoni P, et al. Contrast venography, the gold standard for the diagnosis of deep vein thrombosis: improvement in observer agreement. *Thromb Haemost* 1992; 67:8-12.
333. McLachlan MSF, Thomson JG, Taylor DW, Kelly ME, Sackett DL. Observer variation in the interpretation of lower limbs venograms. *Am J Radiol* 1979; 132:227-229.
334. Picolet H, Leizorovicz A, Revel D, Chirossel P, Amiel M, Boissel JP. Reliability of phlebography in the assessment of venous thrombosis in a clinical trial. *Haemostasis* 1990; 20:362-367.
335. Couson F, Bounameaux C, Didier D, et al. Influence of variability of interpretation of contrast venography for screening of postoperative deep venous thrombosis on the results of a thromboprophylactic study. *Thromb Haemost* 1993; 70:573-575.
336. Lensing AWA, Prandoni P, Büller HR, Casara D, Cogo A, ten Cate JW. Lower extremity venography with iohexol: results and complications. *Radiology* 1990; 177:503-505.

337. Stein PD, Gottschalk A, Saltzman HA, Terrin ML. Diagnosis of acute pulmonary embolism in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:1452-1457.
338. Hull RD, Hirsh J, Sackett DL, Stoddart G. Cost effectiveness of clinical diagnosis, venography, and noninvasive testing in patients with symptomatic deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1981; 304:1561-1567.
339. Kalebo P, Anthmyr BA, Eriksson BI, Zachrisson BE. Phlebographic findings in venous thrombosis following total hip replacement. *Acta Radiol* 1990; 31:259-263.
340. Hull RD, Hirsh J, Sackett DL, et al. Replacement of venography in suspected venous thrombosis by impedance plethysmography and ^{125}I -fibrinogen leg scanning: a less invasive approach. *Ann Intern Med* 1981; 94:12-15.
341. Lensing AWA, Hirsh J. ^{125}I -fibrinogen leg scanning: reassessment of its role for the diagnosis of venous thrombosis in post-operative patients. *Thromb Haemost* 1993; 69:2-7.
342. Weinmann EE, Salzman EW. Deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 331:1630-1641.
343. Wheeler HB, Anderson FA, Jr., Cardullo PA, Patwardhan NA, Jian-Ming L, Cutler BS. Suspected deep vein thrombosis: management by impedance plethysmography. *Arch Surg* 1982; 117:1206-1209.
344. Huisman MV, Büller HR, ten Cate JW, Heijermans HSF, van der Laan J, van Maanen DJ. Management of clinically suspected acute venous thrombosis in outpatients with serial impedance plethysmography in a community hospital setting. *Arch Intern Med* 1989; 149:511-513.
345. Hull RD, Raskob GE, Carter CJ. Serial impedance plethysmography in pregnant patients with clinically suspected deep-vein thrombosis. Clinical validity of negative findings. *Ann Intern Med* 1990; 112:663-667.
346. de Boer K, Buller HR, ten Cate JW, Levi M. Deep vein thrombosis in obstetric patients: diagnosis and risk factors. *Thromb Haemost* 1992; 67:4-7.

347. Gómez Alonso A, Lozano F, Almazán A, Ramos R, Ingelmo A, Morán M. Ultrasonografía y pletismografía de impedancia versus flebografía en el diagnóstico de la trombosis venosa profunda. *Angiología* 1984; 37:136-139.
348. Heijboer H, Buller HR, Lensing AW, Turpie AG, Colly LP, ten Cate JW. A comparison of real-time compression ultrasonography with impedance plethysmography for the diagnosis of deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *N Engl J Med* 1993; 329:1365-1369.
349. Hirsh J. Reliability of non-invasive tests for the diagnosis of venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1991; 65:221-222.
350. Anderson DR, Lensing AWA, Wells PS, Levine MN, Weitz JJ, Hirsh J. Limitations of impedance plethysmography in the diagnosis of clinically suspected deep-vein thrombosis. *Ann Intern Med* 1993; 118:25-30.
351. Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, et al. Failure of computerized impedance plethysmography in the diagnostic management of patients with clinically suspected deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1991; 65:233-236.
352. Paiement G, Wessinger SJ, Waltman AC, Harris WH. Surveillance of deep vein thrombosis in asymptomatic total hip replacement patients: impedance plethysmography and fibrinogen scanning versus roentgenographic phlebography. *Am J Surg* 1988; 155:400-404.
353. Cruickshank MK, Levine MN, Hirsh J, et al. An evaluation of impedance plethysmography and ¹²⁵I-fibrinogen leg scanning in patients following hip surgery. *Thromb Haemost* 1989; 62:830-834.
354. Skjeldal S, Høgevoid HE, Reikeras O, Høiseth A. Plethysmographic screening for deep venous thrombosis following total hip replacement. *Ann Chir Gynaecol* 1990; 79:42-45.
355. Keefe DL, Roistacher N, Pierri MK. Evaluation of suspected deep venous thrombosis in oncologic patients. *Angiology* 1994; 45:771-775.
356. Sigel B, Felix WR, Popky GL, Ispen J. Diagnosis of lower limb venous thrombosis by doppler ultrasound technique. *Arch Surg* 1972; 104:174-179.
357. Strandness DE, Sumner DS. Ultrasonic velocity detector in the diagnosis of thrombophlebitis. *Arch Surg* 1972; 104:180-183.

358. Lensing AW, Levi MM, Buller HR, et al. Diagnosis of deep-vein thrombosis using an objective Doppler method. *Ann Intern Med* 1990; 113:9-13.
359. Lewis BD, James EM, Welch TJ, Joyce JW, Hallett JW, Weaver AL. Diagnosis of acute deep venous thrombosis of the lower extremities: prospective evaluation of color Doppler flow imaging versus venography. *Radiology* 1994; 192:651-655.
360. Tschersich HU. Diagnosis of acute deep venous thrombosis of the lower extremities: prospective evaluation of color Doppler flow imaging versus venography. *Radiology* 1995; 195:289.
361. Polak JF. Doppler ultrasound of the deep leg veins. A revolution in the diagnosis of deep vein thrombosis and monitoring of thrombolysis. *Chest* 1991; 99 (suppl):165S-172S.
362. O'Keeffe ST, Persson AV. Use of noninvasive vascular laboratory in diagnosis of venous and arterial disease. *Cardiol Clin* 1991; 9:429-442.
363. Cogo A, Lensing AW, Prandoni P, Hirsh J. Distribution of thrombosis in patients with symptomatic deep vein thrombosis: implications for simplifying the diagnostic process with compression ultrasound. *Arch Intern Med* 1983; 153:2777-2780.
364. Satiani B, Rustin R, Biggers K, Bordner L. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. *Am Fam Physician* 1991; 44:569-574.
365. Perlin SJ. Pulmonary embolism during compression US of the lower extremity. *Radiology* 1992; 184:165-166.
366. Schroder WB, Bealer JF. Venous duplex ultrasonography causing acute pulmonary embolism: a brief report. *J Vasc Surg* 1992; 15:1082-1083.
367. Cronan JJ, Dorfman GS, Scola FH, Schepps B, Alexander J. Deep Venous Thrombosis: US assessment using vein compression. *Radiology* 1987; 162:191-194.
368. Comerota AJ, Katz ML, Greenwald LL, Leefmans E, Czeredarczuk M, White JV. Venous duplex imaging: should it replace hemodynamic tests for deep venous thrombosis? *J Vasc Surg* 1990; 11:53-59.

369. Sarria Octavio de Toledo L, Martinez-Berganza Asensio T, Cozcolluela Cabrejas R, Samperiz Legarre A, Rubio Obanos T, Escolar Castellon F. Valor de la ultrasonografía en la trombosis venosa de las piernas. *Arch Bronconeumol* 1994; 30:339-343.
370. Wester JP, Holtkamp M, Linnebank ER, et al. Non-invasive detection of deep venous thrombosis: ultrasonography versus duplex scanning. *Eur J Vasc Surg* 1994; 8:357-361.
371. Polak JF, Wilkinson DL. Ultrasonographic diagnosis of symptomatic deep venous thrombosis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:625-629.
372. Mitchell DC, Grasty MS, Stebbings WS, et al. Comparison of duplex ultrasonography and venography in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Br J Surg* 1991; 78:611-613.
373. Chance JF, Abbitt PL, Tegtmeyer CJ, Powers RD. Real-time ultrasound for the detection of deep venous thrombosis. *Ann Emerg Med* 1991; 20:494-496.
374. Baxter GM, McKechnie S, Duffy P. Colour Doppler ultrasound in deep venous thrombosis: a comparison with venography. *Clin Radiol* 1990; 42:32-36.
375. Habscheid W, Hohmann M, Wilhelm T, Epping J. Real-time ultrasound in the diagnosis of acute deep venous thrombosis of the lower extremity. *Angiology* 1990; 41:599-608.
376. Vaccaro JP, Cronan JJ, Dorfman GS. Outcome analysis of patients with normal compression US examinations. *Radiology* 1990; 175:645-649.
377. Kerr TM, Smith JM, McKenna P, et al. Venous and arterial anomalies of the lower extremities diagnosed by duplex scanning. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175:309-314.
378. Rose SC, Zwiebel WJ, Nelson BD, et al. Symptomatic lower extremity deep venous thrombosis: accuracy, limitations, and role of color duplex flow imaging in diagnosis. *Radiology* 1990; 175:639-644.
379. Sheiman RG, McArdle CR. Bilateral lower extremity US in the patient with unilateral symptoms of deep venous thrombosis: assessment of need. *Radiology* 1995; 194:171-173.

380. Wells PS, Lensing AW, Davidson BL, Prins MH, Hirsh J. Accuracy of ultrasound for the diagnosis of deep venous thrombosis in asymptomatic patients after orthopedic surgery. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 122:47-53.
381. George JE, Berry RE. Noninvasive detection of deep venous thrombosis. A critical evaluation. *Am Surg* 1990; 56:76-78.
382. Richlie DG. Noninvasive imaging of the lower extremity for deep venous thrombosis. *J Gen Intern Med* 1993; 8:271-277.
383. Koerner S. Diagnosis and treatment of pulmonary embolism. *Cardiol Clin* 1991; 9:761-772.
384. Hillner BE, Philbrick JT, Becker DM. Optimal management of suspected lower-extremity deep vein thrombosis. An evaluation with cost assessment of 24 management strategies. *Arch Intern Med* 1992; 152:165-175.
385. Orron DE, Gornish M, Bar-Ziv J. Computed tomography. En: Kin D, Orron DE, eds. *Peripheral vascular imaging and intervention*. St. Louis: Mosby-Year Book, 1992:183-200.
386. Carpenter JP, Holland GA, Baum RA, Owen RS, Carpenter JT, Cope C. Magnetic resonance venography for the detection of deep venous thrombosis: comparison with contrast venography and duplex Doppler ultrasonography. *J Vasc Surg* 1993; 18:734-741.
387. Spritzer CE, Norconk JJ, Jr., Sostman HD, Coleman RE. Detection of deep venous thrombosis by Magnetic Resonance Imaging. *Chest* 1993; 104:54-60.
388. Evans AJ, Sostman HD, Knelson MH, et al. 1992 ARRS Executive Council Award. Detection of deep venous thrombosis: prospective comparison of MR imaging with contrast venography. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161:131-139.
389. Erdman WA, Jayson HT, Redman HC, Miller GL, Parkey RW, Peshock RW. Deep venous thrombosis of extremities: role of MR imaging in the diagnosis. *Radiology* 1990; 174:425-431.
390. Vukov LF, Berquist TH, King BF. Magnetic resonance imaging for calf deep venous thrombophlebitis. *Ann Emerg Med* 1991; 20:497-499.

391. Flanagan MJ, Krisch EB, Gerber WL. Complication of a penile prosthesis reservoir: venous compression masquerading as a deep venous thrombosis. *J Urol* 1991; 146:847-848.
392. Tengborn L, Palmblad S, Wojciechowski J, Peterson LE, Stigendal L. D-dimer and thrombin/antithrombin III complex: diagnostic tools in deep venous thrombosis? *Haemostasis* 1994; 24:344-350.
393. Lopez Rubio M, Veiga F, Lezana A, et al. Valor de los D-Dímeros en el diagnóstico y la evolución de la trombosis venosa profunda. Libro de abstracts. XXXIII Congreso Nacional de Hematología: Mallorca, 1991
394. Raimondi P, Bongard O, de Moerloose P, Reber G, Waldvogel F, Bounameaux H. D-dimer plasma concentration in various clinical conditions: implication for the use of this test in the diagnostic approach of venous thromboembolism. *Thromb Res* 1993; 69:125-130.
395. Wells PS, Ginsberg JS. DVT and pulmonary embolism: choosing the right diagnostic test for patients at risk. *Geriatrics* 1995; 50:29-36.
396. Huisman MV, Büller HR, ten Cate JW. Utility of impedance plethysmography in the diagnosis of recurrent deep-venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1988; 148:681-685.
397. Heijboer H, jongbloets LMM, Büller HR, Lensing AWA, ten Cate JW. Clinical utility of real-time compression ultrasonography for diagnostic management of patients with recurrent venous thrombosis. *Acta Radiol* 1992; 33:297-300.
398. Schluger N, Henschke C, King T, et al. Diagnosis of pulmonary embolism at a large teaching hospital. *J Thorac Imaging* 1994; 9:180-184.
399. van Beek EJ, Buller HR, Brandjes DP, Rutten GC, ten Cate JW. Diagnosis of clinically suspected pulmonary embolism: a survey of current practice in a teaching hospital. *Neth J Med* 1994; 44:50-55.
400. Robin ED, McCauley RF. The diagnosis of pulmonary embolism. When will we ever learn?. *Chest* 1995; 107:3-4.
401. Henschke CI, Yankelevitz DF, Mateescu I, Whalen JP. Evaluation of competing tests for the diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis, Part I. *Clin Imaging* 1994; 18:241-247.

402. Henschke CI, Whalen JP. Evaluation of competing diagnostic tests: sequences for the diagnosis of pulmonary embolism, Part II. *Clin Imaging* 1994; 18:248-254.
403. Oudkerk M, van Beek EJ, van Putten WLJ, Büller HR. Cost-effectiveness analysis of various strategies in the diagnostic management of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1993; 153:947-954.
404. Donnamaria V, Palla A, Giuntini C. Gender, age and clinical signs in patients suspected of pulmonary embolism. *Respiration* 1994; 61:1-7.
405. Frisbie JH, Sharma GV. Pulmonary embolism manifesting as acute disturbances of behavior in patients with spinal cord injury. *Paraplegia* 1994; 32:570-572.
406. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100:598-603.
407. Manganelli D, Palla A, Donnamaria V, Giuntini C. Clinical features of pulmonary embolism. Doubts and certainties. *Chest* 1995; 107:25S-32S.
408. Palla A, Petruzzelli S, Donnamaria V, Giuntini C. The role of suspicion in the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 1995; 107:21S-24S.
409. Morpurgo M, Schmid C. The spectrum of pulmonary embolism. Clinicopathologic correlations. *Chest* 1995; 107:18S-20S.
410. Hoffman JM, Lee A, Grafton ST, Bellamy P, Hawkins RA, Webber M. Clinical signs and symptoms in pulmonary embolism. A reassessment. *Clin Nucl Med* 1994; 19:803-808.
411. Hirsh J, Hull RD, Raskob GE. Diagnosis of pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:128B-136B.
412. Hirsh J. Diagnosis of venous thrombosis and pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1990; 65:45C-49C.

413. Sostman HD, Coleman RE, DeLong DM, Newman GE, Paine S. Evaluation of revised criteria for ventilation-perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. *Radiology* 1994; 193:103-107.
414. Lensing AW, van Beek EJ, Demers C, et al. Ventilation-perfusion lung scanning and the diagnosis of pulmonary embolism: improvement of observer agreement by the use of a lung segment reference chart. *Thromb Haemost* 1992; 68:245-249.
415. Tourassi GD, Floyd CE, Sostman HD, Coleman RE. Artificial neural network for diagnosis of acute pulmonary embolism: effect of case and observer selection. *Radiology* 1995; 194:889-893.
416. Gabor FV, Datz FL, Christian PE. Image analysis and categorization of ventilation-perfusion scans for the diagnosis of pulmonary embolism using an expert system. *J Nucl Med* 1994; 35:797-802.
417. Worsley DF, Palevsky HI, Alavi A. A detailed evaluation of patients with acute pulmonary embolism and low- or very-low-probability lung scan interpretations. *Arch Intern Med* 1994; 154:2737-2741.
418. Bernard EJ, Nour R, Butler SP, Quinn RJ. Incidence of pulmonary embolism in single segmental mismatch on lung scanning. *J Nucl Med* 1994; 35:1928-1931.
419. van Beek EJ, Tiel-van Buul MM, Buller HR, van Royen EA, ten Cate JW. The value of lung scintigraphy in the diagnosis of pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med* 1993; 20:173-181.
420. Kruit WH, de Boer AC, Sing AK, van Roon F. The significance of venography in the management of patients with clinically suspected pulmonary embolism. *J Intern Med* 1991; 230:333-339.
421. Donnamaria V, Palla A, Petruzzelli S, Carrozzi L, Pugliesi O, Giuntini C. Early and late follow-up of pulmonary embolism. *Respiration* 1993; 60:15-20.
422. PISA-PED Investigators. Invasive and noninvasive diagnosis of pulmonary embolism. Preliminary results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). *Chest* 1995; 107:33S-38S.

423. Dupleich CA, Roselló JL. Tromboembolismo pulmonar agudo: aspectos diagnósticos y terapéuticos. *Monogr Diag Imag* 1987; 2:51-64.
424. Sostman HD, Rapoport S, Gottschalk A, Greenspan RH. Imaging of pulmonary embolism. *Invest Radiol* 1986; 21:443-454.
425. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85:462-468.
426. Perlmutter LM, Braun SD, Newman GE, Oke EJ, Dunnick NR. Pulmonary arteriography in the high-risk patient. *Radiology* 1987; 162:187-189.
427. Lesser BA, Leeper KV, Jr., Stein PD, et al. The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992; 102:17-22.
428. Goldberg SN, Palmer EL, Scott JA, Fisher R. Pulmonary embolism: prediction of the usefulness of initial ventilation-perfusion scanning with chest radiographic findings. *Radiology* 1994; 193:801-805.
429. Conraads VM, Rademakers FE, Jorens PG, Boeckxstaens CJ, Snoeck JP. Importance of transthoracic two-dimensional echocardiography for the diagnosis and management of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1994; 15:404-406.
430. Cheriex EC, Sreeram N, Eussen YF, Pieters FA, Wellens HJ. Cross sectional Doppler echocardiography as the initial technique for the diagnosis of acute pulmonary embolism. *Br Heart J* 1994; 72:52-57.
431. Popovic AD, Milovanovic B, Neskovic AN, Pavlovski K, Putnikovic B, Hadzagic I. Detection of massive pulmonary embolism by transesophageal echocardiography. *Cardiology* 1992; 80:94-99.
432. de Moerloose P, Minazio P, Reber G, Perrier A, Bounameaux H. D-dimer determination to exclude pulmonary embolism: a two-step approach using latex assay as a screening tool. *Thromb Haemost* 1994; 72:89-91.
433. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326:1240-1245.

434. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet* 1960; 1:1309-1312.
435. Nielsen HK, Husted SE, Krusell LR, et al. Anticoagulant therapy in deep venous thrombosis. A randomized controlled study. *Thromb Res* 1994; 73:215-226.
436. Brandjes DPM, Heijboer H, Büller HR, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared con acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 327:1485-1489.
437. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1986; 315:1109-1114.
438. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, et al. Optimal therapeutic level of heparin therapy in patients with venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1992; 152:1589-1595.
439. Pini M, Pattacini C, Quintavalla R, et al. Subcutaneous vs intravenous heparin in the treatment of deep venous thrombosis: a randomized clinical trial. *Thromb Haemost* 1990; 64:222-226.
440. Hyers TM. Heparin therapy. Regimens and treatment considerations. *Drugs* 1992; 44:738-749.
441. Hommes DW, Bura A, Mazzolai L, Büller HR, ten Cate JW. Subcutaneous heparin compared with continuous intravenous heparin administration in the initial treatment of deep vein thrombosis. a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1992; 116:279-284.
442. Gallus AS. Overview of the management of thrombotic disorders . *Semin Thromb Hemost* 1989; 15:99-110.
443. Salzman EW, Deykin MD, Shapiro RM, Rosenberg RD. Management of heparin therapy: controlled prospective trial. *N Engl J Med* 1975; 292:1046-1050.
444. Rooke TW, Osmundson PJ. Heparin and the in-hospital management of deep venous thrombosis: cost considerations. *Mayo Clin Proc* 1986; 61:198-204.

445. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part 1: Heparin. *Circulation* 1994; 89:1449-1468.
446. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, et al. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 1990; 322:1260-1264.
447. Gallus AS, Jackaman J, Tillett J, Mills V, Wycherley A. Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet* 1986; 2:1293-1296.
448. Cruickshank MK, Levine MN, Hirsh J, Roberts R, Siguenza M. A standard heparin nomogram for the management of heparin therapy. *Arch Intern Med* 1991; 151:333-337.
449. King DJ, Kelton JG. Heparin-associated thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1984; 100:535-540.
450. Bell WR. Heparin-associated thrombocytopenia and thrombosis. *J Lab Clin Med* 1988; 111:600-605.
451. Leizorovicz A, Simonneau G, Decousus H, Boissel JP. Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis. *BMJ* 1994; 309:299-304.
452. Thijssen HHW, Hamulyák K, Willigers H. 4-Hydroxycoumarin oral anticoagulants: pharmacokinetics-response relationship. *Thromb Haemost* 1988; 60:35-38.
453. Goth A. Medical pharmacology. 11th ed. St. Louis, Toronto: The C.V. Mosby Company, 1984:460-472.
454. Thijssen HHW, Baars LG. Active metabolites of acenocoumarol. Do they contribute to the therapeutic effect? *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16:491-496.
455. Fihn SD. Aiming for safe anticoagulation. *N Engl J Med* 1995; 333:54-55.
456. Research Committee of the British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 1992; 340:873-876.

457. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995; 332:1661-1665.
458. Hirsh J. The optimal duration of anticoagulant therapy for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1995; 332:1710-1711.
459. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332:993-997.
460. Comerota AJ, Aldridge SC. Thrombolytic therapy for deep venous thrombosis: a clinical review. *Can J Surg* 1993; 36:359-364.
461. Comerota AJ. An overview of thrombolytic therapy for venous thromboembolism . En: Comerota AJ, ed. *Thrombolytic therapy*. Orlando: Grune & Stratton, 1988:65-89.
462. Goldhaber SZ, Buring JE, Lipnick RJ, Hennekens CH. Pooled analyses of randomized trials of streptokinase and heparin in phlebographically documented acute deep venous thrombosis. *Am J Med* 1984; 76:393-397.
463. Rogers LQ, Lutcher CL. Streptokinase therapy for deep vein thrombosis: a comprehensive review of the English literature. *Am J Med* 1990; 88:389-395.
464. Ott P, Eldrup E, Oxholm P, Vestergård A, Knudsen JB. Streptokinase therapy in the routine management of deep venous thrombosis in the lower extremities: a retrospective study of phlebographic results and therapeutic complications. *Acta Med Scand* 1986; 219:295-300.
465. Sane DC, Califf RM, Topol EJ, Stump DC, Mark DB, Greenberg CS. Bleeding during thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: mechanisms and management. *Ann Intern Med* 1989; 111:1010-1022.
466. de Jaegere PP, Arnold AA, Balk AH, Simoons ML. Intracranial hemorrhage in association with thrombolytic therapy: incidence and clinical predictive factors. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:289-294.

467. Anderson JL, Karagounis L, Allen A, Bradford MJ, Menlove RL, Pryor TA. Older age and elevated blood pressure are risk factors for intracerebral hemorrhage after thrombolysis. *Am J Cardiol* 1991; 68:166-170.
468. Alpert JS. Intracranial hemorrhage after thrombolytic therapy: a therapeutic conflict. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:295-296.
469. O'Meara JJ, McNutt RA, Evans AT, Moore SW, Downs SM. A decision analysis of streptokinase plus heparin as compared with heparin alone for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 330:1864-1869.
470. Semba CP, Dake MD. Iliofemoral deep venous thrombosis: aggressive therapy with catheter-directed thrombolysis. *Radiology* 1994; 191:487-494.
471. Handler JA, Feied CF. Acute pulmonary embolism. Aggressive therapy with anticoagulants and thrombolytics. *Postgrad Med* 1995; 97:61-2, 65.
472. Goldhaber SZ. Contemporary pulmonary embolism thrombolysis. *Chest* 1995; 107:45S-51S.
473. Ganger KH, Nachbur BH, Ris HB, Zurbrugg H. Surgical thrombectomy versus conservative treatment for deep venous thrombosis; functional comparison of long-term results. *Eur J Vasc Surg* 1989; 3:529-538.
474. Hirsh J, Salzman EW, Marder VJ. Treatment of venous thromboembolism. En: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, eds. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. 3rd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1994:1346-1366.
475. Wakefield TW, Greenfield LJ. Diagnostic approaches and surgical treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7:1251-1267.
476. Bergqvist D. The role of vena caval interruption in patients with venous thromboembolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1994; 37:25-37.
477. Rohrer MJ, Scheidler MG, Wheeler HB, Cutler BS. Extended indications for placement of an inferior vena cava filter. *J Vasc Surg* 1989; 10:44-49.

478. Calligaro KD, Bergen WS, Haut MJ, Savarese RP, DeLaurentis DA. Thromboembolic complications in patients with advanced cancer: anticoagulation versus Greenfield filter placement. *Ann Vasc Surg* 1991; 5:186-189.

479. Cohen JR, Tenenbaum N, Citron M. Greenfield filter as primary therapy for deep venous thrombosis and/or pulmonary embolism in patients with cancer. *Surgery* 1991; 109:12-15.

480. Pomper SR, Lutchman G. The role of intracaval filters in patients with COPD and DVT. *Angiology* 1991; 42:85-89.

481. Fink JA, Jones BT. The Greenfield filter as the primary means of therapy in venous thromboembolic disease. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172:253-256.

482. Thomsen MB, Lindblad B, Bergqvist D. Fatal pulmonary embolism in an unselected series: the possible role of caval filters in prevention. *Eur J Surg* 1994; 160:553-559.

483. Rubin BG, Reilly JM, Sicard GA, Botney MD. Care of patients with deep venous thrombosis in an academic medical center: limitations and lessons. *J Vasc Surg* 1994; 20:698-704.

484. Anderson FA, Jr., Wheeler HB. Physician practices in the management of venous thromboembolism: a community-wide survey. *J Vasc Surg* 1992; 16:707-714.

485. Grassi CJ. Inferior vena caval filters: analysis of five currently available devices. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 156:813-821.

486. Thery C, Asseman P, Amrouni N, et al. Use of a new removable vena cava filter in order to prevent pulmonary embolism in patients submitted to thrombolysis. *Eur Heart J* 1990; 11:334-341.

487. Andersson LO, Barrowcliffe TW, Holmer E, Johnson EA, Sonderstrom G. Anticoagulant properties of heparin fractionated by affinity chromatography on matrix-bound antithrombin III and by gel filtration. *Thromb Res* 1976; 9:575-583.

488. Johnson EA, Kirkwood TBL, Stirling Y, Perez-Requejo JL. Four heparin preparations: anti-Xa potentiating effect of heparin after subcutaneous injection. *Thromb Haemost* 1976; 35:586-589.

489. Salzman EW. Low-molecular-weight heparin. Is small beautiful? *N Engl J Med* 1986; 315:957-959.
490. Vallano A, Arnau JM, Vallés JA. Profilaxis de la trombosis venosa y heparinas de bajo peso molecular. *Med Clin (Barc)* 1991; 97:272-275.
491. Hirsh J, Dalen JE, Deykin MD, Poller L. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1992; 102(suppl):337-351.
492. Hirsh J. Low molecular weight heparin. *Thromb Haemost* 1993; 70:204-207.
493. Hoppensteadt D, Walenga JM, Fareed J. Low molecular weight heparins: an objective overview. *Drugs & Aging* 1992; 2:406-422.
494. Hirsh J. Overview of low molecular weight heparins and heparinoids: basic and clinical aspects. *Aust N Z J Med* 1992; 22:487-495.
495. Cosmi B, Hirsh J. Low molecular weight heparins. *Curr Opin Cardiol* 1994; 9:612-618.
496. Béguin S, Wienders S, Lormeau JC, Hemker HC. The mode of action of CY216 and CY222 in plasma. *Thromb Haemost* 1992; 67:33-41.
497. McLean J. The thromboplastic action of cephalin. *Am J Physiol* 1916; 41:250-257.
498. Rosenberg RD. Biochemistry of heparin-antithrombin interactions, and the physiologic role of this natural anticoagulant mechanism. *Am J Med* 1989; 87 (suppl 3B):2-9.
499. Villanueva GB, Danishefsky I. Evidence for a heparin-induced conformational change on antithrombin III. *Biochem Biophys Res Commun* 1977; 74:803-808.
500. Beguin S, Dol F, Hemker HC. Factor IXa inhibition contributes to the heparin effect. *Thromb Haemost* 1991; 66:306-309.
501. Beguin S, Lindhout T, Hemker HC. The mode of action of heparin in plasma. *Thromb Haemost* 1988; 60:457-4622.
502. Bjork I, Lindahl U. Mechanism of the anticoagulant action of heparin. *Mol Cell Biochem* 1982; 48:161-182.

503. Jordan RE, Oosta GM, Gardner WT, Rosenberg RD. The kinetics of hemostatic enzyme-antithrombin interactions in the presence of low molecular weight heparin. *J Biol Chem* 1980; 255:10081-10090.
504. Ofosu FA, Modi GH, Hirsh J, Buchanan M, Blajchman MA. Mechanisms for inhibition of the generation of thrombin activity by sulfated polysaccharides. *Ann N Y Acad Sci* 1986; 485:41-55.
505. Fareed J, Walenga JM, Hoppensteadt D, Huan X, Racanelli A. Comparative preclinical studies on various low molecular weight heparins. *Haemostasis* 1988; 18 (suppl. 3):3-15.
506. Schoen P, Lindhout T, Hemker HC. Ratios of anti-factor Xa to antithrombin activities of heparins as determined in recalcified human plasma. *Br J Haematol* 1992; 81:255-262.
507. Thomas DP, Merton RE, Gray E, Barrowcliffe TW. The relative antithrombotic effectiveness of heparin, a low molecular weight heparin, and a pentasaccharide fragment in an animal model. *Thromb Haemost* 1989; 61:204-207.
508. Barrow RT, Parker ET, Krishnaswamy S, Lollar P. Inhibition by heparin of the human blood coagulation intrinsic pathway factor X activator. *J Biol Chem* 1994; 269:26796-26800.
509. Thomas DP. Biologicals, standards and heparin. *Thromb Haemost* 1989; 62:648-650.
510. Barrowcliffe TW, Curtis AD, Tomlinson TP, Hubbard AR, Johnson EA, Thomas DP. Standardization of low molecular weight heparins: a collaborative study. *Thromb Haemost* 1985; 54:675-679.
511. Bara L, Samama M. The need for standardization of low molecular weight heparin. *Thromb Haemost* 1986; 56:418.
512. Hirsh J, Barrowcliffe TW. Standardization and clinical use of LMW heparin. Report on the ICTH heparin subcommittee, Brussels, July 1987. *Thromb Haemost* 1988; 59:333.
513. Barrowcliffe TW, Curtis AD, Johnson EA, Thomas DP. An international standard for low molecular weight heparin. *Thromb Haemost* 1988; 60:1-7.

514. Hemker HC. A standard for low molecular weight heparin? *Haemostasis* 1989; 1:1-4.
515. Dautzenberg MD, Bara L, Cornu P, Samama M. Specific anti-Xa activity of LMWH (Kabi 2165, CY 216, PK 10169). Against the first international standard of LMWH: a collaborative study. *Thromb Haemost* 1990; 64:490-491.
516. Andersson LO, Barrowcliffe TW, Holmer E, Johnson EA, Soderstrom G. Molecular weight dependency of the heparin potentiated inhibition of thrombin and activated factor X. Effect of heparin neutralization in plasma. *Thromb Res* 1979; 115:531-541.
517. Sobel M, McNeill PM, Carlson PL, et al. Heparin inhibition of von Willebrand factor-dependent platelet function in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 1991; 87:1787-1793.
518. Boneu B, Caranobe C, Sie P. Pharmacokinetics of heparin and low molecular weight heparin. En: Hirsh J, ed. *Antithrombotic therapy, Baillier's clinical haematology*, vol 3. London: Bailliere Tindall Ltd, 1990:531-544.
519. Kandrotas RJ. Heparin pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 1992; 22:359-374.
520. Young E, Hirsh J. Contribution of red blood cells to the saturable mechanism of heparin clearance. *Thromb Haemost* 1990; 64:559-563.
521. Palm M, Mattsson Ch . Pharmacokinetics of heparin and low molecular weight heparin fragment (Fragmin®) in rabbits with impaired renal or metabolic clearance. *Thromb Haemost* 1987; 58:932-935.
522. Boneu B, Buchanan MR, Cade JF, et al. Effects of heparin, its low molecular wieght fractions and other glycosaminoglycans on thrombus growth in vivo. *Thromb Res* 1985; 40:81-89.
523. Uresandi Romero F. Utilización de las heparinas de bajo peso molecular en la enfermedad tomoembólica. *Arch Bronconeumol* 1995; 31:47-48.
524. Kay R, Wong KS, Yu YL, et al. Low-Molecular-Weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333:1588-1593.

525. Henny CHP, ten Cate H, ten Cate JW, et al. A randomized blind study comparing standard heparin and a new low molecular weight heparinoid in cardiopulmonary bypass surgery in dogs. *J Lab Clin Med* 1985; 106:187-196.

526. Nieuwenhuis HK, Albada J, Banga JD, Sixma JJ. Identification of risk factors for bleeding during treatment of acute venous thromboembolism with heparin and low molecular weight heparin . *Blood* 1991; 78:2337-2343.

527. Mätzsch T, Bergqvist D, Fredin H, Hedner U. Low molecular weight heparin compared with dextran as prophylaxis against thrombosis after total hip replacement. *Acta Chir Scand* 1990; 156:445-450.

528. Colwell CW,Jr., Spiro TE, Trowbridge AA, et al. Use of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, and unfractionated heparin for the prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement. A clinical trial comparing efficacy and safety. Enoxaparin Clinical Trial Group. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76:3-14.

529. Menzin J, Richner R, Huse D, Colditz GA, Oster G. Prevention of deep-vein thrombosis following total hip replacement surgery with enoxaparin versus unfractionated heparin: a pharmacoeconomic evaluation. *Ann Pharmacother* 1994; 28:271-275.

530. Eriksson BI, Kalebo P, Anthymyr BA, Wadenvik H, Tengborn L, Risberg B. Prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after total hip replacement. Comparison of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin. *J Bone Joint Surg* 1991; 73:484-493.

531. Dechavanne Mç, Ville D, Berruyer M, et al. Randomized trial of a low molecular weight heparin (Kabi 2165) versus adjusted dose subcutaneous standard heparin in the profilaxis of deep vein thrombosis after elective hip surgery . *Haemostasis* 1989; 1:5-12.

532. Leyvraz PF, Richard J, Bachmann F, et al. Adjusted versus fixed-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 1983; 309:954-958.

533. Leyvraz PF, Bachmann F, Hoek J, et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: randomised comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin. *BMJ* 1991; 303:543-548.

534. German Hip Arthroplasty Trial Group . Prevention of deep vein thrombosis with low molecular weight heparin in patients undergoing total hip replacement: a randomized trial. *Arch Orthop Trauma Surg* 1992; 111:110-120.
535. Lassen MR, Borris LC, Christiansen HM, et al. Prevention of thromboembolism in 190 hip arthroplasties: comparison of LMW heparin and placebo. *Acta Orthop Scand* 1991; 62:33-38.
536. Monreal M, Lafoz E, Navarro A, et al. A prospective double-blind trial of a low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin three times daily to prevent pulmonary embolism and venous thrombosis in patients with hip fracture. *J Trauma* 1989; 29:873-875.
537. Bergqvist D, Kettunen K, Fredin H, et al. Thromboprophylaxis in patients with hip fractures: a prospective, randomized, comparative study between Org 10172 and dextran 70. *Surgery* 1991; 109:617-622.
538. Gerhart TN, Yett HS, Robertson LK, Lee MA, Smith M, Salzman EW. Low-molecular-weight heparinoid compared with warfarin for prophylaxis of deep-vein thrombosis in patients who are operated on for fracture of the hip. A prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg* 1991; 73:494-502.
539. Agnelli G, Cosmi B, Di filippo P, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of dermatan sulphate for prevention of deep vein thrombosis in hip fracture. *Thromb Haemost* 1992; 67:203-208.
540. Oertli D, Hess P, Durig M, et al. Prevention of deep vein thrombosis in patients with hip fractures: low molecular weight heparin versus dextran. *World J Surg* 1992; 16:980-984.
541. Kearon C, Hirsh J. Starting prophylaxis for venous thromboembolism postoperatively. *Arch Intern Med* 1995; 155:366-372.
542. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988; 208:227-240.
543. Boneu B. An international multicentre study: clivarin in the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing general surgery. Report of the International Clivarin Assessment Group. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; 4 Suppl 1:S21-S22.

544. Gazzaniga GM, Angelini G, Pastorino G, Santoro E, Lucchini M, Dal Pra ML. Enoxaparin in the prevention of deep venous thrombosis after major surgery: multicentric study. The Italian Study Group. *Int Surg* 1993; 78:271-275.
545. Garcea D, Martuzzi F, Santelmo N, et al. Post-surgical deep vein thrombosis prevention: evaluation of the risk/benefit ratio of fractionated and unfractionated heparin. *Curr Med Res Opin* 1992; 12:572-583.
546. Bara L, Leizorovicz A, Picolet H, Samama M. Correlation between anti-Xa and occurrence of thrombosis and haemorrhage in post-surgical patients treated with either Logiparin (LMWH) or unfractionated heparin. Post-surgery Logiparin Study Group. *Thromb Res* 1992; 65:641-650.
547. Haas S, Flosbach CW. Prevention of postoperative thromboembolism with Enoxaparin in general surgery: a German multicenter trial. *Semin Thromb Hemost* 1993; 19 Suppl 1:164-173.
548. Borstad E, Urdal K, Handeland G, Abildgaard U. Comparison of low molecular weight heparin vs. unfractionated heparin in gynecological surgery. II: reduced dose of low molecular weight heparin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71:471-475.
549. Holmstrom M, Berglund MC, Granqvist S, Bratt G, Tornebohm E, Lockner D. Fragmin once or twice daily subcutaneously in the treatment of deep venous thrombosis of the leg. *Thromb Res* 1992; 67:49-55.
550. Lindmarker P, Holmstrom M, Granqvist S, Johnsson H, Lockner D. Comparison of once-daily subcutaneous Fragmin with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1994; 72:186-190.
551. Arnesen H, Heilo A, Jacobsen E, Ly B, Skaga E. A prospective study of streptokinase and heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Acta Med Scand* 1978; 203:457-463.
552. Andrassy K, Eschenfelder V, Weber E. Neutralization of the anticoagulant activity of low molecular weight heparin LU 47311 (Clivarin®) in man by protamine chloride. *Thromb Res* 1994; 73:85-93.
553. Andrassy K. Low molecular weight heparin and haemodialysis: neutralization by protamin chloride. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; 4 Suppl 1:S39-S43.

554. Sugiyama T, Itoh M, Ohtawa M, Natsuga T. Study on neutralization of low molecular weight heparin (LHG) by protamine sulfate and its neutralization characteristics. *Thromb Res* 1992; 68:119-129.
555. Van Ryn-McKenna J, Cai L, Ofosu FA, Hirsh J, Buchanan MR. Neutralization of enoxaparine-induced bleeding by protamine sulfate. *Thromb Haemost* 1990; 63:271-274.
556. Racanelli A, Fareed J. Neutralization of the antithrombotic effects of heparin and Fraxiparin by protamine sulfate. *Thromb Res* 1992; 68:211-222.
557. Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J, et al. Heparin effect on bone density. *Thromb Haemost* 1990; 64:286-289.
558. Mätzsch T, Bergqvist D, Hedner U, Nilsson B, Ostergaard P. Heparin induced osteoporosis in rats. *Thromb Haemost* 1986; 56:293-294.
559. Melissari E, Parker CJ, Wilson NV, et al. Use of low molecular weight heparin in pregnancy. *Thromb Haemost* 1992; 68:652-656.
560. Mätzsch T, Bergqvist D, Hedner U, Nilsson B, Ostergaard P. Effects of low molecular weight heparin and unfragmented heparin on induction of osteoporosis in rats. *Thromb Haemost* 1990; 63:505-509.
561. Warkentin TE, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia. *Prog Hemost Thromb* 1991; 10:1-34.
562. Aburahma AF, Boland JP, Witsberger T. Diagnostic and therapeutic strategies of white clot syndrome. *Am J Surg* 1991; 162:175-179.
563. Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *N Engl J Med* 1995; 332:1374-1376.
564. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332:1330-1335.
565. Balestra B, Quadri P, Dermarmels Biasiutti F, Furlan M, Lammle B. Low molecular weight heparin-induced thrombocytopenia and skin necrosis distant from injection sites . *Eur J Haematol* 1994; 53:61-63.

566. Eichinger S, Kyrle PA, Brenner B, et al. . Thrombocytopenia associated with low molecular weight heparin. *Lancet* 1991; 1:1425-1426.
567. Kikta MJ, Keller MP, Humphrey PW, Silver D. Can low molecular weight heparins and heparinoids be safely given to patients with heparin-induced thrombocytopenia syndrome? *Surgery* 1993; 114:705-710.
568. Chong BH, Ismail F, Cade J, Gallus AS, Gordon S, Chesterman CN. Heparin-induced thrombocytopenia: studies with a new low molecular weight heparinoid, Org 10172. *Blood* 1989; 73:1592-1596.
569. Turpie AG. Efficacy of a postoperative regimen of enoxaparin in deep vein thrombosis prophylaxis. *Am J Surg* 1991; 161:532-536.
570. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. Prevention of Deep Venous Thrombosis after elective hip surgery. A randomized trial comparing low molecular weight heparin with standard unfractionated heparin . *Ann Intern Med* 1991; 114:545-551.
571. Doyle Dj, Turpie AG, Hirsh J, et al. Adjusted subcutaneous heparin or continuous intravenous heparin in patients with acute deep vein thrombosis. A randomized trial . *Ann Intern Med* 1987; 107:441-445.
572. UPET investigators . Urokinase Pulmonary Embolism Trial. Phase 1 results. *JAMA* 1970; 214:2163-2172.
573. Melton LJ, Kan SH, Freye MA, Wahner HW, O'Fallon WM, Riggs BL. Epidemiology of vertebral fractures in women. *Am J Epidemiol* 1989; 129:1000-1011.
574. Lechey D, Gantt C, Lim V. Heparin-induced hypoaldosteronism. *JAMA* 1981; 246:2189-2190.
575. Riegelman RK, Hirsch RP. Studying a study and testing a test. How to read the medical literature. 2nd ed. Boston: Little, Brown and Company, 1989:263-287.
576. Hyers TM, Hull RD, Weg JG. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1995; 108 (Suppl.):335-351.
577. Pini M, Quintavalla R, Pattacini C, et al. Combined use of strain-gauge plethysmography and D-dimer latex test in clinically suspected deep venous thrombosis. *Fibrinolysis* 1993; 7:391-396.

VERIFICADA EN EL DIA DE HOY LA LECTURA DE LA TESIS

INTITULADA Comparación de una lengua de
los puros indios con la autopsia oral
DE LA CITA AL DON Fernando Veiga

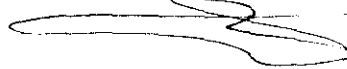
Fernando V.

OPTIVO POR ^{PRIMERA} ~~PRIMERA~~ LA CALIFICACION DE

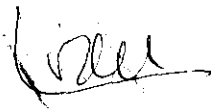
Aptitud para la Lengua.

Madrid, 4 de Julio de 1995

El Presidente,



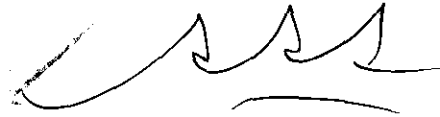
El Vocal,



El Vocal



El Vocal,



El Vocal Secretario

